

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MURILO BELINI MARCONDES DE MELLO



SÍNTESE DE CALCOGENO-METILENO-2-OXAZOLINAS PARA APLICAÇÃO
E CÁTALISE ASSIMÉTRICA E ESTUDO DA DEGRADAÇÃO DE
TELURO-METILENO-2-OXAZOLINAS

CURITIBA

2015

Universidade Federal do Paraná

Setor de Ciências Exatas

Programa de Pós-Graduação em Química

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolininas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em química da UFPR, referente ao doutoramento de Murilo Belini Marcondes de Mello, sob orientação do Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

Curitiba, Outubro de 2015.

Mello, Murilo Belini Marcondes de

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolininas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas / Murilo Belini Marcondes de Mello. – Curitiba, 2015.
209 f. : il.; tabs.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Exatas, Programa de Pós-Graduação em Química
Orientador: Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Bibliografia: p. 149-155

1. Oxazolininas. 2. Espectroscopia. I. Oliveira, Alfredo Ricardo Marques de. II. Título.

CDD 543.5


TERMO DE APROVAÇÃO


SÍNTESE DE CALCOGENO-METILENO-2-OXAZOLINAS PARA
APLICAÇÃO EM CATÁLISE ASSIMÉTRICA E ESTUDO DE
DEGRADAÇÃO DE TELURO-METILENO-2-OXAZOLINAS

por

MURILO BELINI MARCONDES DE MELLO


Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Química, pela Comissão Examinadora composta por:


Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Orientador
Dep. de Química – UFPR


Prof. Dr. Júlio Cesar Pastre
Instituto de Química – UNICAMP


Prof. Dr. Rodrigo Luiz Oliveira Rodrigues Cunha
Centro de Ciências Naturais e Humanas – UFABC


Prof. Dr. Leandro Piovan
Dep. de Química – UFPR


Prof. Dr. Fábio Simonelli
Dep. de Química – UFPR

Curitiba, 30 de outubro de 2015.

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Síntese Química e Enzimática”, do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, sob orientação do Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira.

Dedico este trabalho:

*Ao meu filho, Antonio Bressan Marcondes de Mello, minha mais bela e pura concepção
de vida.*

Agradecimentos

- Ao Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira, pela orientação desde a iniciação científica, pelos anos de convivência e por tudo que eu pude aprender. Meu sincero muito obrigado.
- Ao prof. Dr. Leandro Piovan, pela convivência nos últimos anos, por toda inspiração e influência. Pelas contribuições no exame de qualificação e pelo aceite na participação como banca de defesa dessa tese.
- Ao Prof. Dr. Fabio Simonelli pelas contribuições no exame de qualificação e pelo aceite na participação como banca de defesa dessa tese.
- Aos Profs. Dr. Rodrigo L. O. R. Cunha e Julio C. Pastre, pelo pronto aceite na participação como banca de defesa dessa tese.
- A todos os professores que de alguma maneira contribuíram com esse trabalho, em especial Prof. Dr. Andersson Barison e Prof. Dr. Paulo Zarbin.
- TODOS os colegas de TODAS as formações do grupo de síntese orgânica da UFPR, desde 2005, em especial Prof. Dr. Rogério Gariani, Prof. Dr. José Augusto F. P. Villar, Me. Guilherme Purcote dos Santos, Me. Mayara Vendramin, Me. Daiane S. Vidal, Me. Clebson Weber, Sr. Cleverson Princival, Srta. Flávia Wohl, Me. Allen Carolina, pela convivência direta e influência em algum momento da minha formação.
- TODOS os colegas da nova geração do grupo LASQUE: Me. Pamela Bandeira, Me. Juliana Thomas, Me. Mara Dalmolin, Sr. Thiago Sabino, Sr. Kelvin Oliveira, Srta. Mariana Teixeira, Srta. Martha Burich, Srta. Suelem Kluconski, Sr. Fabiano Soares, Sr. Felipe Ramiro.
- Todos os alunos do centro de RMN da UFPR em especial Srta. Maria de Fátima.
- Às amizades especiais que tive honra de cultivar: Rafael Soldi, Diogo Vidal, Daiane Vidal, Ricardo Labes, Juliana Thomas, Pamela Bandeira, Mara Dalmolin, Guilherme Purcote, Mayara Vendramin, Emir Saad, Bruno Nowack.
- A minha amada esposa Sra. Flavia M. K. B. M. de Mello pelo amor, companheirismo e sintonia. Amo muito você!
- A minha mãe por todo amor Sra. Wanda C. B. de Mello e a minha doce irmã Srta. Serena B. M. de Mello.
- Paulo, Selma, Marcelino, Diel, Tiago, Celso e todos os servidores que prontamente me auxiliaram em algum momento;

- A todos que de alguma forma contribuíram com esse trabalho.
- CNPq, CAPES, Fundação Araucária, UFPR, DAQBI-UTFPR.

Lista de abreviaturas

— PPh ₃	trifenil fosfina
— DAST	trifluoreto de dietil amino-sufeto
— DEAD	dietil azodicarboxilato
— NBS	<i>N</i> -bromo-succinimida
— DCM	diclorometano
— THF	tetraidrofurano
— EtOH	etanol
— PhSeSePh	disseleneto de difenila
— CuOTf	triflato de cobre (I)
— <i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butil lítio
— DMF	<i>N, N</i> dimetil-formamida
— LDA	amideto de di- <i>i</i> -propil lítio
— <i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butil lítio
— TMEDA	tetraetil etileno-diamina
— TsCl	cloreto de tosila
— CAL-B	lipase de <i>Candida antarctica</i> - B
— RMN	Ressonância Magnética Nuclear
— ¹ H	núcleos de hidrogênio - 1
— ¹³ C	núcleos de carbono -13
— ⁷⁷ Se	núcleos de selênio - 77
— ⁷⁷ Se{ ¹ H}	núcleos de selênio-77 desacoplado a núcleos de hidrogênio
— CDCl ₃	clorofórmio deuterado
— ppm	partes por milhão
— s	simpleto
— d	duplete
— t	tripleto
— dt	duplo tripleto
— dd	duplo duplete
— m	mutiplete

— td	triplo duplete
— oct	octeto
— UV-Vis	ultravioleta e visível
— I.R.	infravermelho
— <i>J</i>	constante de acoplamento
— EPR	ressonância paramagnética eletrônica
— <i>e.e.</i>	excesso enantiomérico
— CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
— δ	deslocamento químico
— TMS	tetrametil silano
— HRMS	espectrometria de massas de alta resolução
— ESI+	modo positivo de ionização por elétron
— <i>spray</i>	
— $^1\text{O}_2$	oxigênio singlete
— TIPS	tri- <i>iso</i> -propil-silil

Lista de figuras	xii
Lista de esquemas.....	xvi
Lista de tabelas	xix
Resumo	xx
Abstract.....	xxi
1) Introdução.....	22
1.1) Sistemas 2-oxazolinas em síntese orgânica.....	22
1.1.1) Métodos diretos de obtenção de 2-oxazolinas.....	22
1.1.2) Métodos indiretos de obtenção de 2-oxazolinas.....	25
1.1.3) Uso de 2-oxazolinas em catálise assimétrica.....	26
1.1.4) Uso de 2-oxazolina em síntese assimétrica.....	35
1.2) Reações de adição nitro-aldol (reações de Henry)	39
2) Objetivos	43
3) Resultados e discussão	44
3.1) Síntese dos compostos <i>O</i> -tosil-éter 123, 150 e dos éteres 152, 153 e 155.....	44
3.2) Estudos sobre compostos de coordenação envolvendo 2-oxazolinas e acetato de cobre (II) mono-hidratado.....	50
3.3) Testes de catálise em reações assimétrica de Henry.....	54
3.4) Síntese dos derivados triazóis 158, 159 e 160.....	61
3.5) Identificação do subproduto da reação entre tosilato 123 e azida de sódio.....	65
3.6) Síntese da série butil-oxazolinil-calcogenetos.....	69
3.7) Síntese da série fenil-oxazolinil-calcogeneto.....	73
3.8.1) Observação da degradação do telureto 170:	82
3.8.2) Síntese do <i>n</i> -decil-2-oxazolinil-telureto (225).....	88
3.8.3) Síntese do fenil-2-oxazolinil-telureto (174).....	94
3.8.4) Identificação do aldeído 235.....	108
3.9) Síntese de bis-oxazolinas calcogenadas.....	113

3.10) Estudo da redução de selênio elementar com hidreto de boro e sódio em etanol.	117
4) Conclusões	126
5) Material e método.....	128
5.1) Generalidades	128
5.2) Síntese de α -tosiloximetileno - 4, 4 dimetil-2-oxazolina (123):	129
5.3) Síntese de α -tosiloximetileno-4-(<i>S</i>)-isopropil-2-oxazolina (150):	130
5.4) Síntese de α -1(<i>R</i>),2(<i>S</i>),5(<i>R</i>)-Mentinolóximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (152):	131
5.5) Síntese de α -1(<i>R</i>),2(<i>S</i>),5(<i>R</i>)-Mentinolóximetileno-4(<i>S</i>)-isopropil-2-oxazolina (153):	132
5.6) Resolução cinética enzimática do (<i>R</i> , <i>S</i>)-1-fenil-etanol (156):	132
5.7) Síntese de α -(<i>R</i> , <i>S</i>)((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (155):	133
5.8) Síntese de α -(<i>S</i>)((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (155): .	133
5.9) Síntese de α -(<i>R</i>)((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (155):.	133
5.10) Método padrão para testes de catálise assimétrica em reações de Henry:	134
5.11) Síntese de α -azido-metileno, 4,4-dimetil-2-oxazolina (161):	135
5.12) Síntese de α -(4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazo-1-il)-metileno-4, 4, dimetil-2-oxazolina (158)	135
5.13) Síntese de α -Butloximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (157):.....	136
5.14) Síntese de α -Butilsulfeto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (168):	136
5.15) Síntese de α -Butilseleneto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (169):	137
5.16) Síntese de α -Butiltelureto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (170):	138
5.17) Síntese de α -Feniloximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (171):	138
5.18) Síntese de α -Metileno-(fenil-sulfeto)-4,4-dimetil-2-oxazolina (172):.....	139
5.19) Síntese de α -Metileno-(fenil-seleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina (173):	140

5.20)	Síntese do telureto de fenil-metileno-2-(4, 4 dimetil)-2-oxazolina (174).....	140
5.21)	Síntese do telureto de decil-metileno-2-(4, 4 dimetil)-2-oxazolina (225)	141
5.22)	Método de degradação de 170	142
5.23)	Método de degradação de 225	142
5.24)	Métodos de degradação de 174.....	142
5.25)	Síntese de bis(Oximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina) (159):	143
5.26)	Síntese do bis(oximetileno-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (160):	143
5.27)	Síntese de bis(Metileno-sulfeto-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (248):	144
5.28)	Síntese de bis(Metileno-seleneto-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (249):	145
5.29)	Síntese de 252 pela alquilação do benzil selenol 253	145
5.30)	Síntese de seleneto de dibenzila (252) no tubo de RMN de 5 mm.	146
5.31)	Síntese de disseleneto de dibenzila (254):	146
5.32)	Síntese do disseleneto de dibenzila (254) em escala preparativa:	147
5.33)	Síntese de disseleneto de dibenzila (254) através da alquilação de disselenolato de dibenzila no tubo de RMN:	147
6)	Referencias bibliográficas	149

Lista de figuras

Figura 1. Esquema geral para obtenção de 2-oxazolinas	22
Figura 2. Método indireto de síntese de 2-oxazolinas.....	25
Figura 3. <i>N,P</i> 2-oxazolinas quirais utilizadas em catálise assimétrica.....	27
Figura 4. <i>N,N</i> -mono-2-oxazolinas quirais utilizadas em catálise assimétrica.....	28
Figura 5. <i>N, O</i> ; <i>N, S</i> e <i>N, Se</i> -mono-2-oxazolinas quirais utilizadas e catálise assimétrica	28
Figura 6. Exemplos de bis-oxolinias utilizadas em catálise assimétrica.....	29
Figura 7. Exemplos de bis-oxazolinias sem eixo de simetria C-2 usadas em catálise assimétrica.....	30
Figura 8. Alguns ligantes empregados em reações de Henry.....	42
Figura 10. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 123 e expansão na região carbinólica do composto 150	45
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto 153	46
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 153	47
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto (<i>R, S</i>)- 155 e expansões na região alifática (1,2 a 1,8 ppm) e metilênica (3,8 a 4,6 ppm).....	48
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 155 (expansão na região alifática). 48	
Figura 34. Espectro eletrônico do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$	50
Figura 15. Espectro de EPR do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$	51
Figura 16. Sobreposição dos espectros de EPR experimentais (preto) e simulados (vermelho) do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$	52
Figura 17. Espectro de infravermelho do composto 151	53
Figura 18. Espectro de infravermelho do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{II})/\mathbf{151}]$	53
Figura 19. Sobreposição dos espectros de ERP do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{II})/\mathbf{160}]$ (preto), simulado combinado (vermelho), simulado em sistema 1N3O (azul) e simulado em sistema 2N2O (verde).....	54
Figura 20. Cromatogramas obtidos do álcool 157 . Amostra padrão.....	58
Figura 21. Cromatograma obtido do álcool 157 sintetizado em etanol (120 horas, 20% de catalisador).....	60
Figura 22. Cromatograma obtido do álcool 157 sintetizado em THF (mesmas condições da figura 34). Detalhe para a formação do antípoda da figura anterior.....	60

Figura 23. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do composto 161 sem purificação.....	63
Figura 24. Espectro de infravermelho do composto 161	63
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto 158	64
Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto desconhecido.	66
Figura 27. Fotografia de soluções da substância desconhecida em metanol (A) e em clorofórmio (B).....	66
Figura 28. Sobreposição dos espectros de UV-Vis do composto colorido não identificado em metanol (linha preta) e clorofórmio (linha vermelha).	67
Figura 29. Espectros de emissão do composto colorido não identificado: irradiações em 300, 350 e 400 nm em metanol.....	68
Figura 30. Espectros de emissão do composto colorido não identificado: irradiações em 300, 350 e 400 nm em clorofórmio.	68
Figura 31. Espectro de infravermelho do composto azul, não identificado.	69
Figura 32. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H ampliados na região de 2,4 a 4,4 ppm dos compostos 167 , 168 , 169 e 170	71
Figura 33. Espectros de RMN de ^{77}Se do composto 169 . Referência disseleneto de difenila (463 ppm). Soluções em CDCl_3 . Temperatura 298K.....	72
Figura 34. Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 170 . Referência ditelureto de difenila (422 ppm).	72
Figura 35. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H dos compostos 172 e 173 :	74
Figura 36. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto 173 . Referência disseleneto de difenila (463 ppm). Soluções em CDCl_3 . Temperatura 298K.....	74
Figura 37. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de 177	76
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H de 170	83
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 170	84
Figura 40. Espectro de RMN de ^{125}Te do composto 170 . Referência ditelureto de difenila em 422 ppm.	85
Figura 41. Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI+ full scan) do composto 170 [M+1].....	85
Figura 42. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{125}Te da indução da foto-degradação do composto 170 . A tempo zero, B com 20 minutos de irradiação, e C com 40 minutos.	86
Figura 43. Análise retrossintética completa para formação do composto 225	89
Figura 44. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H (acima) e ^{13}C (abaixo) de 226 . 90	

Figura 45. Espectros de RMN de ^1H (acima) e ^{13}C (abaixo) do composto 225 .	92
Figura 46. Cromatograma (GC-FID) da solução resultante da degradação de 225 .	93
Figura 47. Cromatograma (GC-MS) obtido da mistura reacional.	95
Figura 48. Espectro de massas referente ao pico em 23,7 minutos. Telureto 174 .	96
Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto 174 .	97
Figura 50. Espectro de massas (ESI+) modo <i>full scan</i> do composto 174 .	98
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto 174 após ser degradado. Pode-se notar um simpleto intenso em 4,22 ppm, e outro em 1,95.	99
Figura 52. Cromatograma (CG-EM) da mistura resultante da degradação de 174 .	99
Figura 53. Espectro de massas do pico referente ao tempo 3,7 minutos. Composto 117 .	100
Figura 54. Espectro de massas do pico referente ao tempo de retenção 23,6 minutos. Composto 238 .	100
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto 174 , armazenado por 48, 60, 72 e 100 horas em condições controladas evitando a foto-degradação.	101
Figura 56. Cromatogramas obtidos a partir de alíquotas retiradas da solução de 174 em condições de se evitar a degradação.	102
Figura 57. Cromatograma obtido por GC-FID do resíduo de degradação térmica induzida de 174 em atmosfera inerte.	102
Figura 58. Cromatograma obtido por GC-FID do resíduo de degradação térmica induzida de 174 em atmosfera oxidante.	103
Figura 59. Cromatograma do destilado da degradação térmica de 174 em atmosfera inerte.	103
Figura 60. Cromatograma do destilado da degradação térmica induzida de 174 em atmosfera oxidante.	104
Figura 61. Espectro de infravermelho do composto 117 obtido pelo GC-FTIR. Pico em 4,9 minutos.	105
Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do destilado da degradação em meio de solvente deuterado. Expansão do sinal em 1,94 ppm. Composto 117 deuterado.	106
Figura 63. Espectro de massas do composto 117 deuterado	106
Figura 64. Espectro de massas do pico referente ao tempo 8.1 minutos. Composto 235 .	108
Figura 65. Espectro de infravermelho obtido pelo GC-FTIR do composto 235 .	109
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto 235 .	109

Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 235 Erro! Indicador não definido.	
Figura 68. Espectro de RMN DEPT-35 do composto 235	111
Figura 69. Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI+) do composto 235 e do hidrato 239 (ambos na forma iônica M+1).....	112
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H de 244 com expansões das regiões carbinólicas (3,9 a 4,5 ppm) e alifática (0,8 a 1,2 ppm).....	114
Figura 71. Espectros de RMN de ^1H dos compostos 248 e 249	115
Figura 72. Ampliação na região carbinólica dos espectros de RMN de ^1H dos compostos 248 e 249	116
Figura 73. Espectros de RMN de ^{77}Se dos compostos 247 (A) e 249 (B). Referência: disseleneto de difenila 463 ppm.	117
Figura 74. Ampliações dos espectros de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (A) e RMN de ^{77}Se (B) do composto 250 . Em (C), espectro inteiro.	119
Figura 75. Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal com deslocamento químico de 333 ppm. Composto 252	120
Figura 76. Mistura obtida pela adição de BnCl (251) à solução do experimento dois.	121
Figura 77. Espectros de RMN de ^{77}Se do composto 253 (F) e 252 (G).	123
Figura 78. Espectro de RMN de ^{77}Se de Na_2Se_2 (H), 254 (I) e 252 (J).....	124
Figura 79. Espectros de RMN de ^{77}Se dos intermediários 255 (K), 256 (L) e formação de 254 (M).	125

Lista de esquemas

Esquema 1. Síntese de 2-oxazolinas a partir de aldeídos.	23
Esquema 2. Síntese de 2-piridil-oxazolinas via piridil-imidato.	23
Esquema 3. Síntese de 2-piridil 2-oxazolinas.	24
Esquema 4. Síntese de 2-oxazolína obtida por catálise de rutênio sem solvente.	24
Esquema 5. Síntese de 2-oxazolína usando XTalFluor-E (15).....	24
Esquema 6. Síntese de seleno-2-oxazolína 19 pelo método indireto.	25
Esquema 7. Obtenção do composto 22	26
Esquema 8. Funcionalização de halofenil-2-oxazolinás 23 . Obtenção de 2-oxazolinás pelo método indireto (composto 24).....	26
Esquema 9. Reação de Friedel-Crafts assimétrica catalisada por PYBOX.....	30
Esquema 10. Síntese de pirazol-bis-oxazolína 63 e aplicação em catálise assimétrica para alquilação alílica.	30
Esquema 11. Ciclopropanação e aziridinação catalítica utilizando bis-oxazolinás (BOX) como ligantes.....	31
Esquema 12. Adição enantiosseletiva de alquinos terminais a iminas, catalisada por PYBOX ancoradas em nano partículas magnéticas.	32
Esquema 13. Adição conjugada assimétrica catalisada por piridino-2-oxazolína, empregada na síntese de centros quaternários.	32
Esquema 14. Formação de um composto de coordenação Ni/2-oxazolína <i>pincer</i>	33
Esquema 15. Oxidação alílica de ciclenos catalisada por Cu/bis-oxazolína.	33
Esquema 16. Reação de Heck-Mastuda catalisada por complexos Pd/-BOX.....	34
Esquema 17. Obtenção de centros quaternários enantiosseletiva via reação de Heck, catalisada por complexos contendo piridino-2-oxazolína como ligante.	34
Esquema 18. Polimerização catalítica do norboneno (94).	35
Esquema 19. Adição enantiosseletiva de etila em aldeídos mediada por derivados 2-oxazolína.....	35
Esquema 20. Indução assimétrica de 2-oxazolinás.	36
Esquema 21. Iodação de C-H não ativado catalítica induzida por 2-oxazolinás quirais.	37
Esquema 22. Síntese assimétrica mediada por clorometileno-2-oxazolína quiral 106 . 37	
Esquema 23. Síntese enantiosseletiva do γ -amino-ácido 116 , auxiliado por 2-oxazolinás.	38

Esquema 24. Síntese de α -halo (118 e 124), α -tosil 123 e α -mesil-2-oxazolinas 122 .	39
Esquema 25. Transformações funcionais de derivados nitro-aldol.....	39
Esquema 26. Reação de Henry catalisada por bis-oxazolina 135	40
Esquema 27. Reação de Henry assimétrica catalisada por Cu/INDABOX (139) e mecanismo proposto.	41
Esquema 28. Síntese dos derivados tosilatos 123 e 150 . Erro! Indicador não definido.	
Esquema 29. Obtenção dos éteres derivados do (-)-mentol (154) 152 e 153	45
Esquema 30. Síntese do éter (<i>R</i> , <i>S</i>)- 155	47
Esquema 31. Obtenção dos éteres (<i>S</i>)- 155 e (<i>R</i>)- 155 através da resolução cinética enzimática do racemato 156	49
Esquema 32. Obtenção do composto de coordenação [Cu(OAc) ₂ / 151].....	50
Esquema 33. Reação de Henry catalisada por [Cu(OAc) ₂ / 151].....	55
Esquema 34. Reação de Henry catalisada por [Cu(OAc) ₂ / 155].....	61
Esquema 35. Análise retrossintética de compostos 1, 2, 3 triazóis, alvos, a partir do tosilato 150	62
Esquema 36. Obtenção do derivado azida 161	62
Esquema 37. Síntese do 1, 2, 3 triazol 158	64
Esquema 38. Síntese dos compostos 1, 2, 3 triazóis 165 e 166	65
Esquema 39. Síntese do éter butil-oxazolinil 167	69
Esquema 40. Síntese dos compostos 168 , 169 e 170 :	70
Esquema 41. Síntese do fenil-oxazolinil-éter 171	73
Esquema 42. Obtenção dos compostos 172 e 173	73
Esquema 43. Síntese do telureto 174	75
Esquema 44. Degradação de benzil-ciano-telureto (178).....	77
Esquema 45. Degradação de 178 em meio alcalino.	77
Esquema 46. Degradação do composto 183	77
Esquema 47. Degradação do teluróxido 187	78
Esquema 48. Degradação do telureto alílico 191	78
Esquema 49. Mecanismo de degradação de 191 proposto por Uemura e colaboradores.	79
Esquema 50. Oxidação do telureto 200 e aplicação na oxidação do álcool 201	80
Esquema 51. Oxidação do fosfinito 205	80
Esquema 52. Degradação do telureto 207 tendo luz solar como fonte de luz.....	81
Esquema 53. Mecanismo de degradação do composto 211 proposto por Oba.	82

Esquema 54. Síntese do telureto 170	82
Esquema 55. Foto-degradação do telureto 170	87
Esquema 56. Foto-degradação do ditelureto de dibenzila.....	87
Esquema 57. Possíveis produtos de degradação do telureto 170 , segundo o modelo da literatura, e os já identificados 220 e 221	87
Esquema 58. Proposta retrossintética para formação de 225	88
Esquema 59. Síntese do dióxido de tiouréia (229).	88
Esquema 60. Síntese do ditelureto de didecila (226) a partir da redução de Te elementar com DTU (228).	89
Esquema 61. Síntese do ditelureto 226 a partir da redução de telúrio com NaBH ₄	89
Esquema 62. Tentativa de obtenção do telureto 225 a partir da redução de 226 com NaBH ₄	90
Esquema 63. Síntese do decil-metil-telureto (231).	91
Esquema 64. Obtenção do fenil-metil-telureto (233) e não obtenção do equivalente 2-oxazolína.....	91
Esquema 65. Obtenção do telureto 225	92
Esquema 66. Degradação do telureto 225	93
Esquema 67. Produtos de degradação de 225 e seus respectivos tempos de retenção..	94
Esquema 68. Método de obtenção do telureto 174	95
Esquema 69. Processo de extrusão do átomo de telúrio na fragmentação do telureto 174 em CG-EM.	96
Esquema 70. Esquema de degradação de 174 em meio de solvente deuterado.	105
Esquema 71. Proposta de mecanismo segundo o modelo de Cava e colaboradores, adaptado para o nosso sistema.....	113
Esquema 72. Controle térmico e estequiométrico para obtenção dos derivados tosilados (123 e 150) e bis-oxazolinas (243 e 244).	113
Esquema 73. Síntese de bis-oxazolinas 246 , 247 , 248 e 249 :	115
Esquema 74. Métodos de obtenção de compostos orgânicos contendo selênio.....	118
Esquema 75. Reação de redução de selênio elementar com 2 equivalentes de hidreto de boro e sódio.	118
Esquema 76. Obtenção do seleneto 252	119
Esquema 77. Reação de redução de selênio elementar com 01 equivalente de hidreto de boro e sódio.	120

Esquema 78. Redução de selênio elementar com um equivalente de NaBH ₄ e alquilação com 250	122
Esquema 79. Etapas do experimento: redução do selênio elementar, obtenção de 253 e 252	122
Esquema 80. Redução de selênio elementar para obtenção de Na ₂ Se ₂ e alquilação com BnCl (251).	124
Esquema 81. Obtenção de 252 pela redução de 254	124
Esquema 82. Obtenção de 254	125
Esquema 83. Resumo dos experimentos realizados.	126

Lista de tabelas

Tabela 1. Testes de catálise com acetato de cobre (II) livre (catalisador A) e [Cu(OAc) ₂ / 121] (catalisador B).....	56
Tabela 2. Resultados preliminares de catálise assimétrica de Henry com ligante 151 ..	57
Tabela 3. Resultados dos testes iniciais de reação de Henry assimétrica usando (<i>S</i>)- 155 como ligante.	61

Resumo

Foram realizadas as sínteses de compostos calcogeno-metileno-2-oxazolinias em rendimentos entre 70 e 90%, a partir da substituição nucleofílica do metileno-*O*-tosil-2-oxazolína, com o objetivo de aplicação em catálise assimétrica. Na síntese dos derivados bis(2-oxazolinil)-selenetos foi observado a formação do respectivos disselenetos como sub-produtos. Foi realizado um estudo de mecanismo de redução de selênio elementar com hidreto de boro e sódio em etanol, com auxílio da espectroscopia de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ das espécies orgânicas e inorgânicas, sendo desenvolvido um método de obtenção de selenetos, disselenetos e selenóis orgânicos seletivamente. Alguns derivados calcogeno-2-oxazolinias quirais foram testados na versão assimétrica catalítica da reação de Henry, sendo que os melhores resultados foram obtidos com o álcool hidróxi-metileno-((*S*)4-iso-propil)-2-oxazolína como ligante, com baixos excessos enantioméricos e excelentes rendimentos. Na obtenção do derivado telureto de butil-metileno-(4, 4, dimetil)-2-oxazolína foi observado a degradação quando exposto à luz e atmosfera de oxigênio. Isso impulsionou a obtenção de outros derivados teluro-oxazolinias. Estudos envolvendo o mecanismo de degradação desses teluretos mostraram que a degradação segue o mecanismo proposto no fim dos anos 70 por Cava.

Abstract

Syntheses of chalcogeno-methylene-2-oxazoline were yield in 70-90% by nucleophilic substitution of methylene-*O*-tosyl-2-oxazoline, aiming application in asymmetric catalis. In the synthesis of bis(oxazolynil)-selenide, respective diselenide was detected as byproduct. This fact prompted us to investigate the mechanism involved in the reduction of elemental selenium by sodium borohydride in ethanol, using ^{77}Se and $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy. A selective method for the obtention of organo-selenides, diselenides and selenols was developed. A series of chalcogeno-2-oxazolines was employed in asymmetric Henry reaction and the best results were obtained using hydroxy-methylene-((*S*)-4-*iso*-propyl)-2-oxazoline with low enantiomeric excess and good yields. In addition, the synthesis of butyl-methylene-(4, 4, dimethyl)-2-oxazoline prompted us to investigate the photo-oxidative degradation of teluro-oxazoline analogs. It was proposed a mechanism for this degradation and we concluded that it follows Cava's proposal.

1) Introdução

1.1) Sistemas 2-oxazolinas em síntese orgânica

A função 2-oxazolina, descoberta há mais de 100 anos^[1], foi utilizada primeiramente como grupo protetores de ácidos carboxílicos. Nos últimos anos, foram desenvolvidas novas aplicações nas áreas de novos materiais, polímeros de engenharia, ligantes em catálise assimétrica entre outras. Vários artigos de revisão, tanto sobre a síntese como suas aplicações, estão disponíveis na literatura especializada.^[2-6]

A procura de compostos contendo grupos 2-oxazolinas com novas estruturas mais sofisticadas, aliada a novos métodos de síntese, impulsionaram pesquisadores nessa busca.

Existem dois métodos de obtenção de 2-oxazolinas: 1) método direto, no qual os reagentes não se caracterizam como 2-oxazolinas; e 2) método indireto, o qual envolve a transformação de uma 2-oxazolina pré-existente (Figura 1).

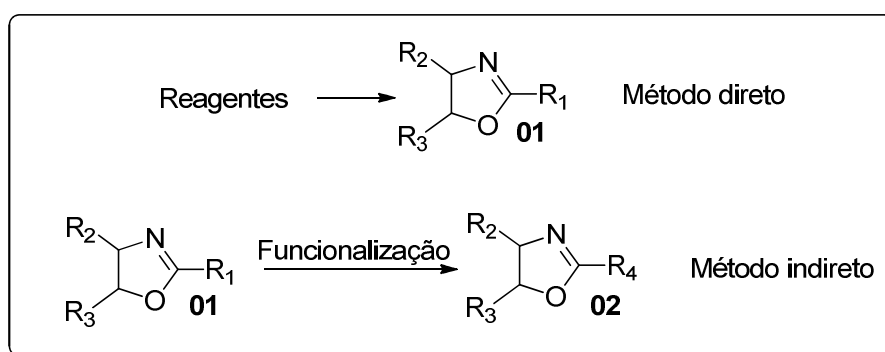


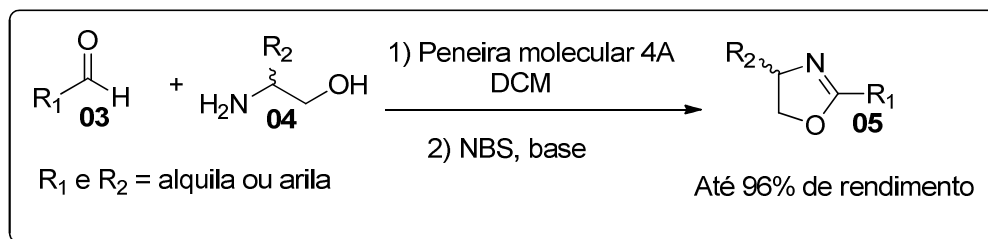
Figura 1. Esquema geral para obtenção de 2-oxazolinas

1.1.1) Métodos diretos de obtenção de 2-oxazolinas.

A reação clássica de obtenção de 2-oxazolinas pelo método direto ocorre entre β -amino-álcoois e ácidos carboxílicos, por um mecanismo de condensação seguido de desidratação. Entretanto, derivados de ácidos carboxílicos como nitrilas^[7], iminas^[8], cloretos de ácido^[9] também podem ser utilizados.

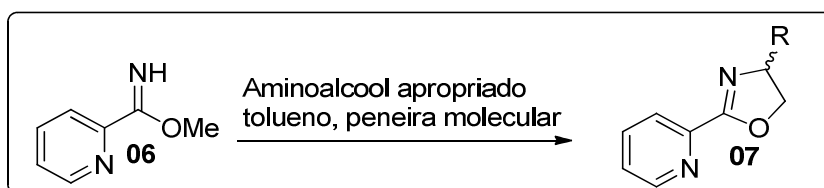
Na literatura podem ser encontradas várias metodologias de obtenção de 2-oxazolinas, onde a principal diferença se encontra nos agentes de desidratação por exemplo, ácido bórico, PPh_3 ^[10], DAST ^[11], PPh_3/DEAD ^[12] e CaO ^[13].

Utilizando o método direto, Glorius^[14] e colaboradores obtiveram 2-oxazolinas, a partir da condensação de aldeídos aromáticos e alifáticos, e β-aminoálcoois com peneira molecular 4A e NBS como oxidante (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese de 2-oxazolinas a partir de aldeídos.

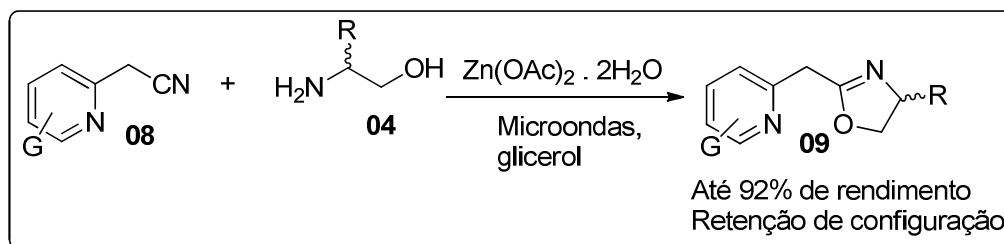
Bergin e colaboradores^[15], em 2011, obtiveram uma série de 2-oxazolinas que foram utilizados posteriormente como ligantes bidentados, incluindo 2-piridino-oxazolinas, através do piridil-imidato **06** (esquema 2), sendo essa mais uma forma de obtenção de 2-oxazolinas pelo método direto.



Esquema 2. Síntese de 2-piridil-oxazolinas via piridil-imidato.

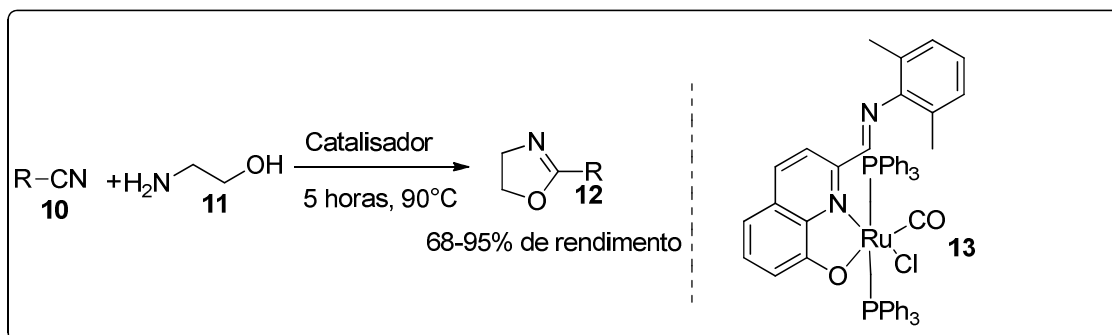
Em 2009 um método envolvendo síntese de 2-oxazolinas a partir de nitrilas foi relatado, com o uso de acetato de zinco (II).^[16]

A síntese de 2-piridil-2-oxazolinas foi realizada com $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ como agente de desidratação, com aquecimento por microondas.^[17] Um atrativo dessa metodologia foi a retenção de configuração dos centros de quiralidade dos compostos sintetizados (Esquema 3).



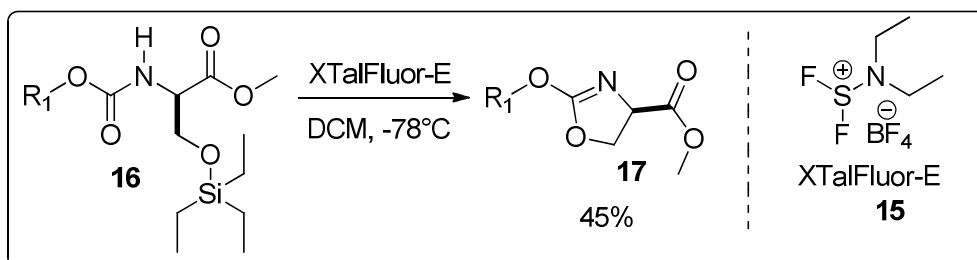
Esquema 3. Síntese de 2-piridil 2-oxazolininas.

Uma rota alternativa^[18] para condensação de nitrilas com β -aminoálcoois envolve o uso de catalisadores de rutênio-8-hidroxiquinonilato **13**, em reação livre de solvente, com tempos reacionais reduzidos e temperaturas brandas mais brandas, quando comparadas a sistemas não catalíticos (Esquema 4).



Esquema 4. Síntese de 2-oxazolina obtida por catálise de rutênio sem solvente.

Um derivado do DAST – trifluoreto de dietil amino-sufeto (**14**), conhecido como XTal-Fluor-E (tetra flúor-borato de dietil-amino-difluorssulfíno) (**15**) também foi utilizado na síntese de 2-oxazolininas via desililação e ciclodesidratação de carbamatos^[19] (Esquema 5).



Esquema 5. Síntese de 2-oxazolina usando XTalFluor-E (**15**).

1.1.2) Métodos indiretos de obtenção de 2-oxazolininas.

Os métodos indiretos de obtenção de 2-oxazolininas são menos comuns. Um dos fatores que dificultam essa estratégia são restrições de funcionalização dos substituintes nas posições 2, 4 e 5 do anel. A figura 2 abaixo apresenta o posicionamento desses substituintes:

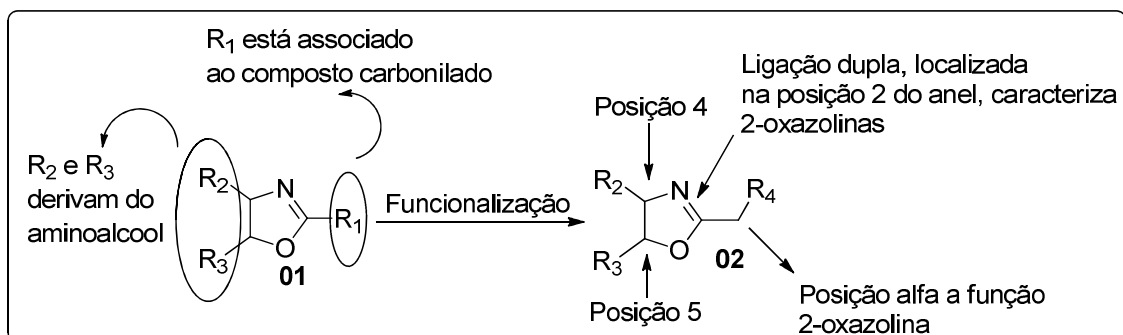
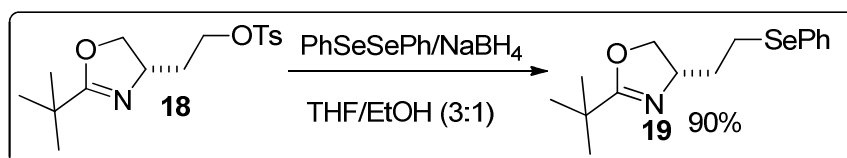


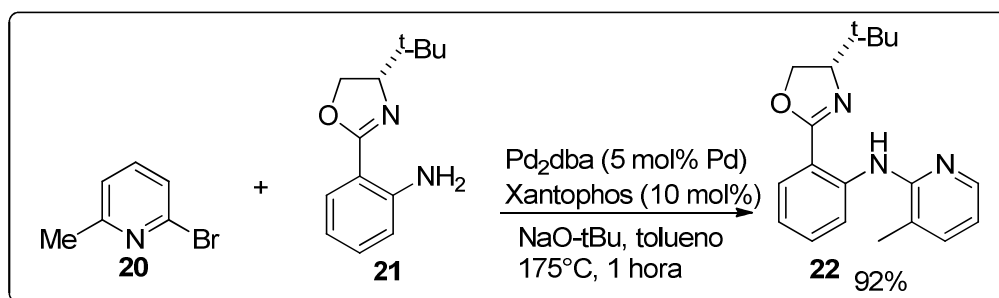
Figura 2. Método indireto de síntese de 2-oxazolininas.

Um exemplo de método indireto de obtenção de 2-oxazolininas é mostrado abaixo, na síntese do derivado seleno-oxazolinina **19** (esquema 6)^[20]. Nesse caso, a obtenção do composto **19** se deu na transformação da posição 4 do anel 2-oxazolinina.



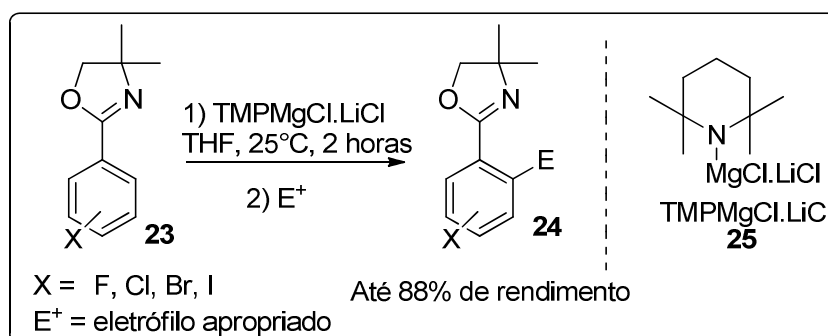
Esquema 6. Síntese de seleno-2-oxazolinina **19** pelo método indireto.

Em 2009, Guiry e colaboradores^[21] obtiveram 2-oxazolininas funcionalizadas por um método indireto de síntese. O interesse na obtenção de **22** foi devido a atividade bifuncional, tanto como base de Lewis presente no anel piridina, como no ácido de Lewis presente no metal, coordenado por **22** (esquema 7).



Esquema 7. Obtenção do composto **22**.

Clososki^[22] e colaboradores desenvolveram uma metodologia de funcionalização de halofenil-2-oxazolininas **23** utilizando bases de magnésio TMP.MgCl.LiCl **25**. Essa transformação também é caracterizada como um método indireto de obtenção de 2-oxazolininas, como o produto **24** (esquema 8).



Esquema 8. Funcionalização de halofenil-2-oxazolininas **23**. Obtenção de 2-oxazolininas pelo método indireto (composto **24**).

1.1.3) Uso de 2-oxazolininas em catálise assimétrica.

Catálise assimétrica é uma ferramenta importante em síntese orgânica. Assim, estudos em biocatálise^[23] e organocatálise^[24] estão em constante desenvolvimento e vem sendo aplicados também na síntese assimétrica. Essas ferramentas possuem grandes vantagens, principalmente por seguirem alguns dos princípios de química verde como: a busca de solventes menos agressivos ao meio ambiente, condições reacionais mais brandas, economia atômica e uso de recursos renováveis.

Porém a catálise metálica ainda se mantém como uma das mais versáteis formas de obtenção de compostos enantiopuros principalmente por dois aspectos: há um portfólio grande de reações^[25] onde se pode utilizar esta ferramenta; e a seletividade

e/ou especificidade dessas reações alcançam índices bons ou ótimos (altos excessos enantioméricos e rendimentos químicos).

Compostos 2-oxazolininas são interessantes para síntese assimétrica pois podem ser obtidas de forma enantiopuras (normalmente os centros de assimetria são oriundos do β -aminoálcool de origem).

Também, como possuem pelo menos um átomo doador de elétrons em sua estrutura (nitrogênio), esses compostos ganharam destaque em química de coordenação, como ligantes para vários metais de transição.

Além disso, não é difícil encontrar 2-oxazolininas funcionalizadas com outros átomos doadores. A inserção de átomos que atuam como mais um sítio de coordenação é uma estratégia interessante para obtenção de ligantes mais elaborados.

A funcionalização de 2-oxazolininas com átomo de fósforo gerou uma classe de compostos chamados de ligantes *N, P*-2-oxazolininas quirais. Abaixo estão representados alguns desses ligantes utilizados em catálise assimétrica (figura 3).^[26]

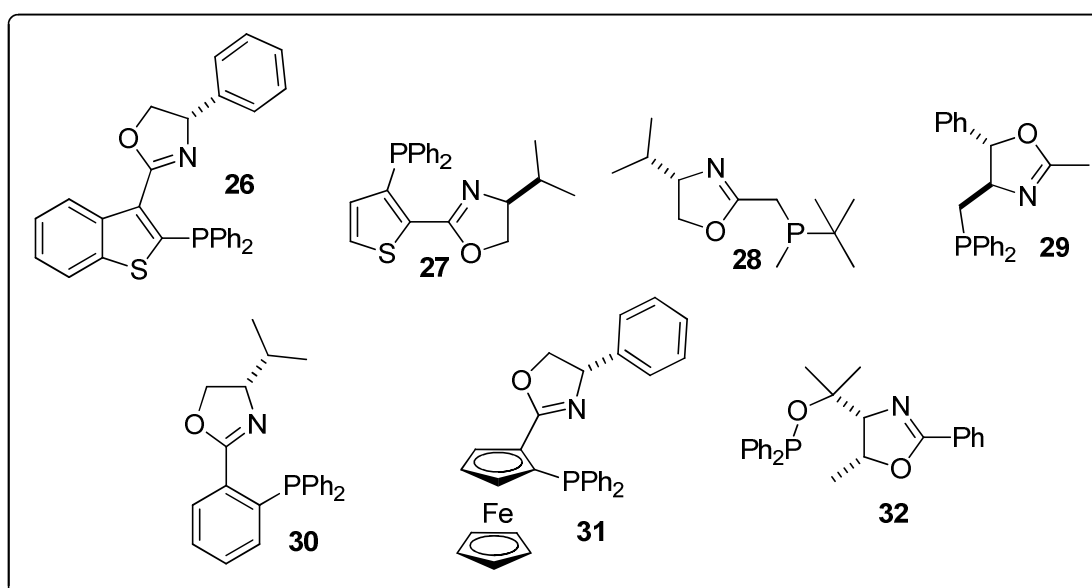


Figura 3. *N, P*-2-oxazolininas quirais utilizadas em catálise assimétrica.

A presença de átomos de fósforo em fosfino (por exemplo **26**) e fosfinito-oxazolininas (por exemplo **32**) confere à molécula uma propriedade chamada hemi-

labilidade. Ligantes com essa propriedade são explorados em ciclos catalíticos e também em aplicações biológicas.^[27, 28]

Ligantes 2-oxazolinas bidentados, funcionalizados com dois átomos de nitrogênio também são utilizados em catálise assimétrica, e são chamados *N, N*-mono-2-oxazolinas (figura 4)^[29].

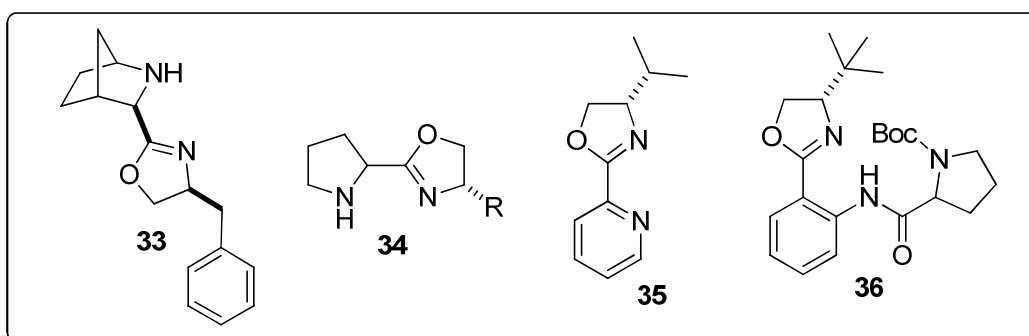


Figura 4. *N, N*-mono-2-oxazolinas quirais utilizadas em catálise assimétrica.

De forma análoga, 2-oxazolinas funcionalizadas com calcogênios como segundo sítio de coordenação são usadas como ligantes. São compostos chamados de *N, O*; *N, S* e *N, Se* 2-oxazolinas. Alguns exemplos podem ser vistos na figura 5 abaixo.

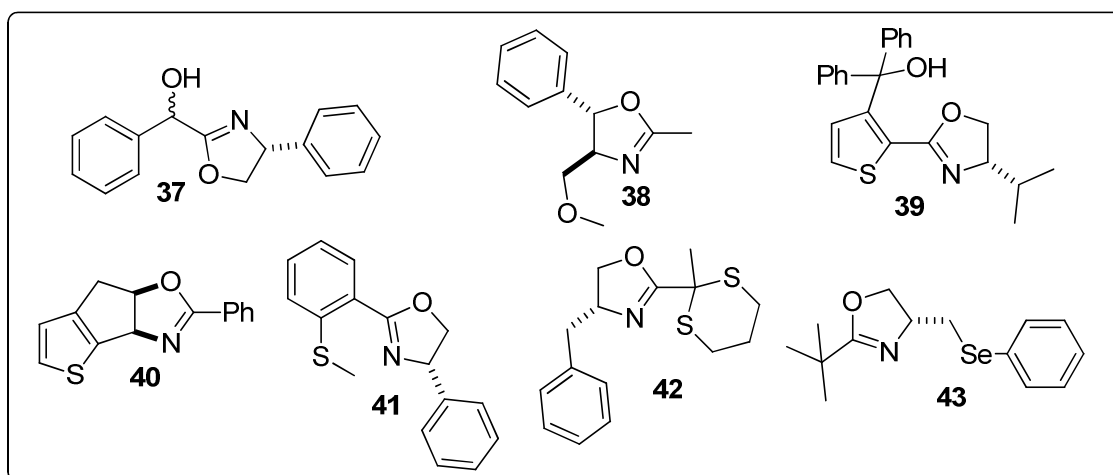


Figura 5. *N, O*; *N, S* e *N, Se*-mono-2-oxazolinas quirais utilizadas e catálise assimétrica

Uma das classes de derivados de 2-oxazolinas mais utilizadas em catálise assimétrica é a das bis-2-oxazolinas (BOX) e piridino-bis-oxazolinas (PYBOX). Esses compostos podem possuir um eixo de simetria chamado C-2.^[30]

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolinas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolinas

A presença de um eixo C-2 de simetria no ligante diminui o número de isômeros dos compostos de coordenação (figura 6), podendo em alguns casos chegar a apenas um catalisador ativo.

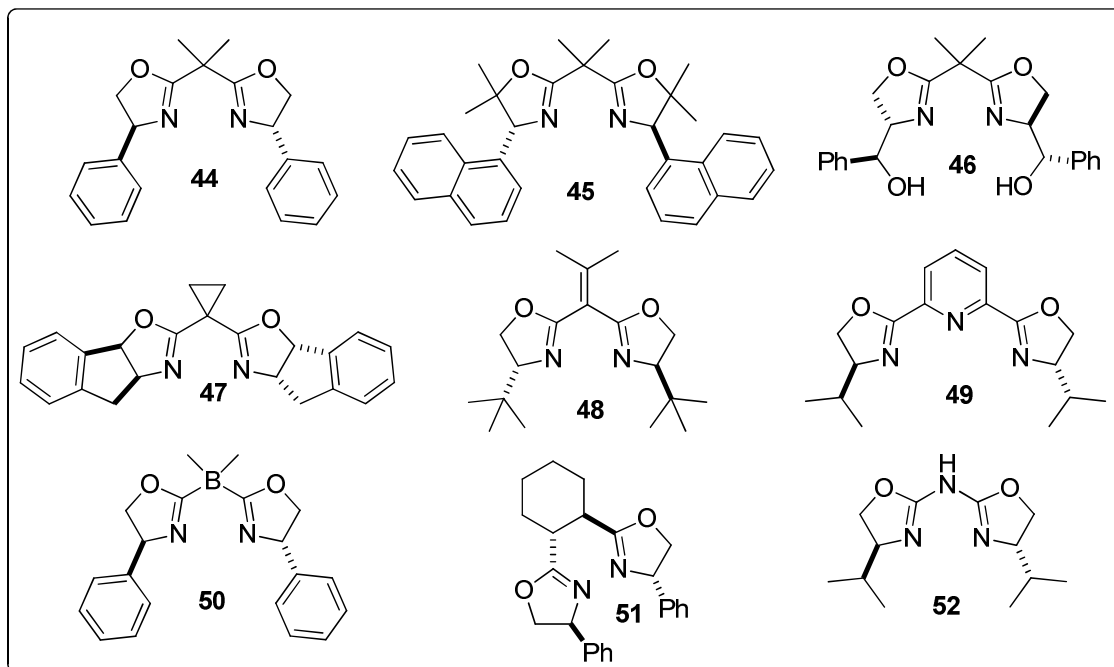


Figura 6. Exemplos de bis-oxolinas utilizadas em catálise assimétrica.

Na literatura existem relatos de compostos bis-oxazolinas usados em catálise assimétrica sem o eixo C-2 de simetria. Na figura 7 estão apresentados alguns exemplos desses compostos, que apesar de serem menos simétricos que os da figura 6, são ligantes eficientes em indução assimétrica^[31] para vários sistemas.

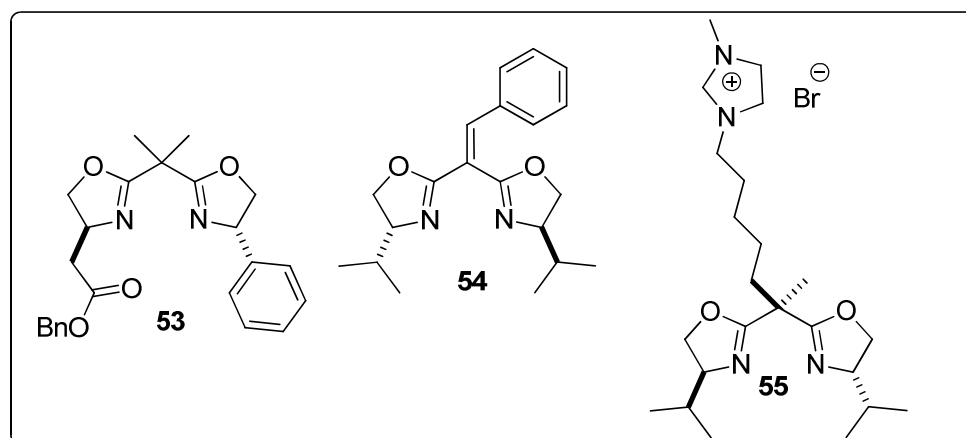
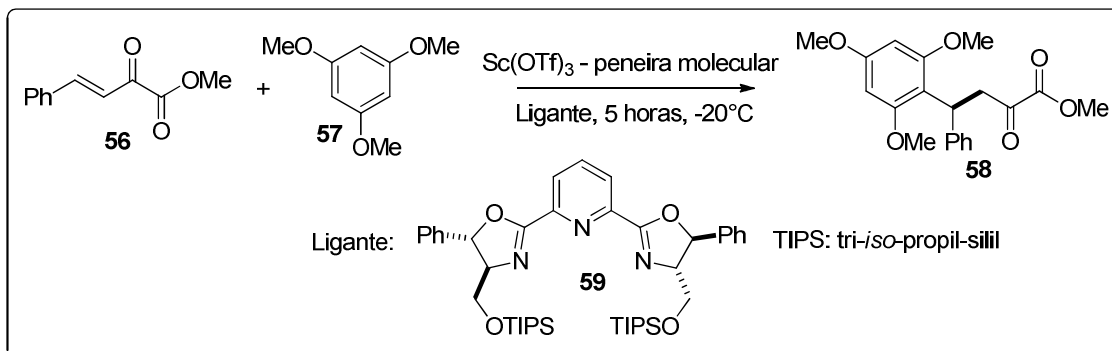


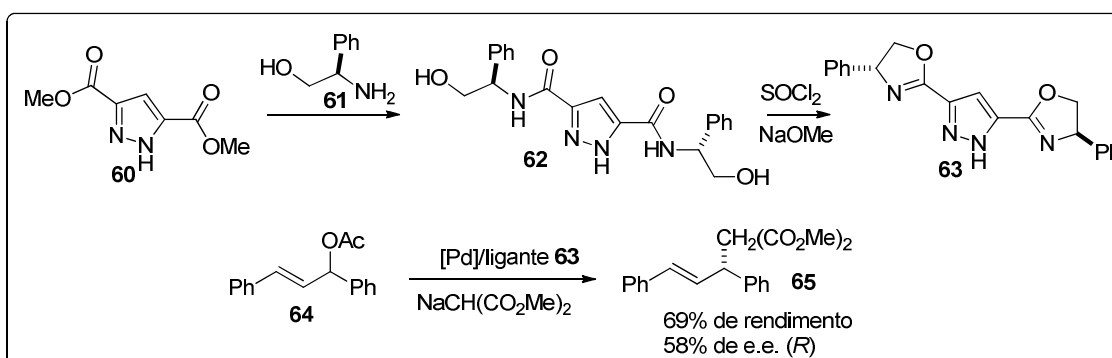
Figura 7. Exemplos de bis-oxazolinas sem eixo de simetria C-2 usadas em catálise assimétrica.

Desimoni e colaboradores^[32] realizaram um estudo envolvendo alquilação de Friedel-Crafts utilizando uma variação estrutural da PYBOX **59** coordenada com triflato de escândio. Nesse trabalho foram obtidos excessos enantioméricos maiores que 99% e 97% de rendimento na obtenção do composto **58** (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de Friedel-Crafts assimétrica catalisada por PYBOX.

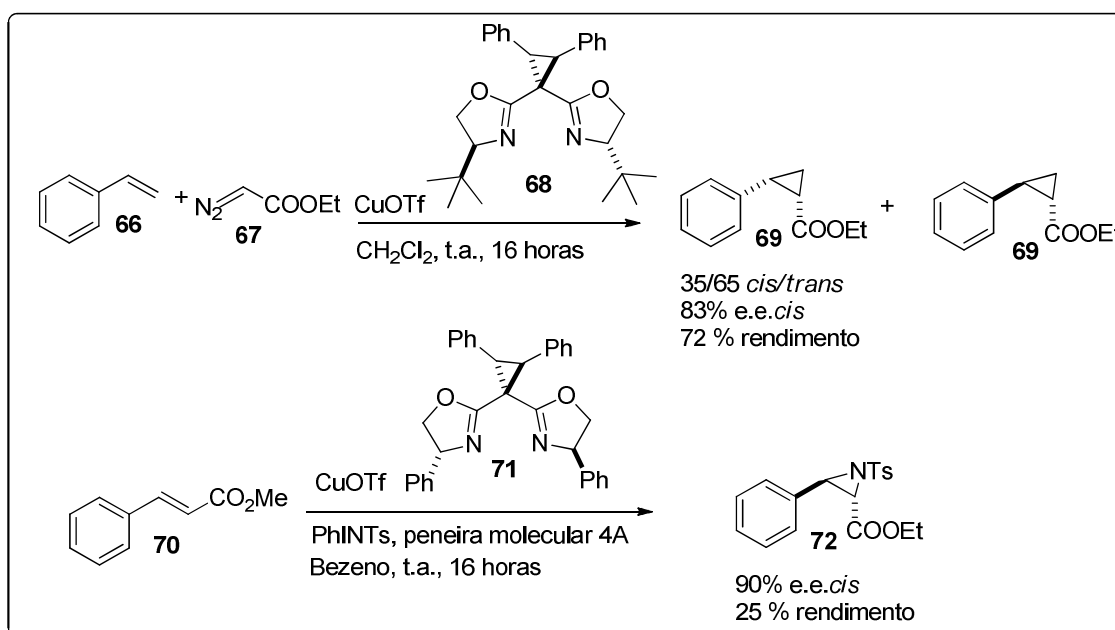
Meyer e colaboradores^[33] desenvolveram a síntese de uma série de ligantes bis-oxazolinas com simetria C-2 a partir do pirazol **60**. Nesse trabalho, foram realizados estudos de coordenação do ligante **63** com paládio. Esse composto de coordenação foi aplicado na síntese assimétrica de alquilação alílica, com metil malonato resultando em bons rendimentos e excessos enantioméricos moderados (esquema 10).



Esquema 10. Síntese de pirazol-bis-oxazolona **63** e aplicação em catálise assimétrica para alquilação alílica.

Eycken e colaboradores^[34] publicaram a síntese de bis-oxazolininas inéditas, contendo eixo C-2 de simetria. Esses compostos foram testados na catálise assimétrica da reação de ciclopropanação do estireno (**66**) com rendimentos de até 72%, relação diastereoisomérica (relação *cis/trans*) de 35/65 e excessos enantioméricos de 83% para isômero *cis*.

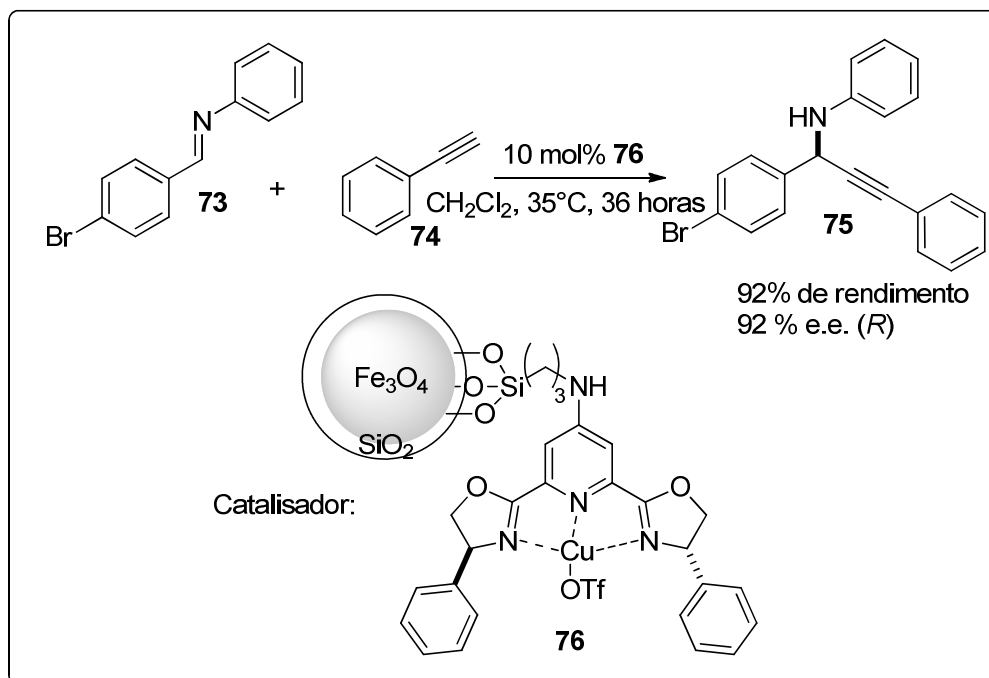
No mesmo trabalho também foi avaliada a atividade catalítica dos novos ligantes em reações de aziridinação do cinamato de metila (**70**). Os rendimentos isolados foram baixos (25%) mas os excessos enantioméricos chegaram a 90% (esquema 11).



Esquema 11. Ciclopropanação e aziridinação catalítica utilizando bis-oxazolininas (BOX) como ligantes.

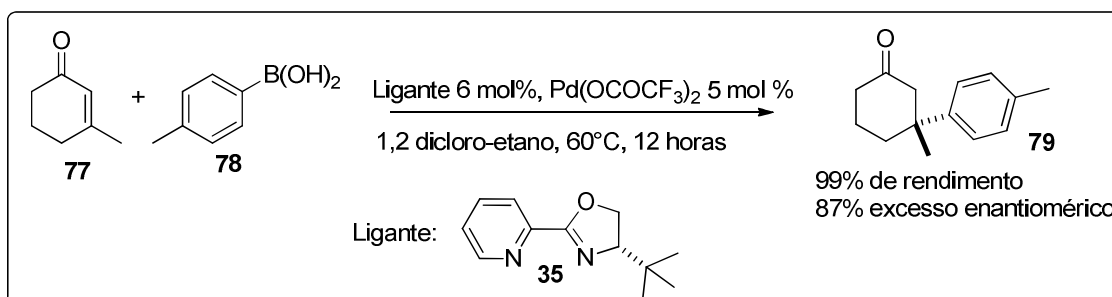
A introdução de sistemas PYBOX à materiais magnéticos foi estudado por Li e colaboradores.^[35] Os autores sintetizaram um derivado piridino-bis-oxazolinina **76** funcionalizado com grupos silanóis presentes em nano partículas de Fe₃O₄. Esse material, na presença de sais de cobre, catalisou adição de alquinos terminais a iminas próquiais, com até 92% de excesso enantiomérico e 92% de rendimento.

A vantagem principal desse catalisador foi a fácil remoção do meio reacional e o re-uso foi testado, sendo mantida a atividade por até três ciclos (esquema 12).



Esquema 12. Adição enantiosseletiva de alquinos terminais a iminas, catalisada por PYBOX ancoradas em nano partículas magnéticas.

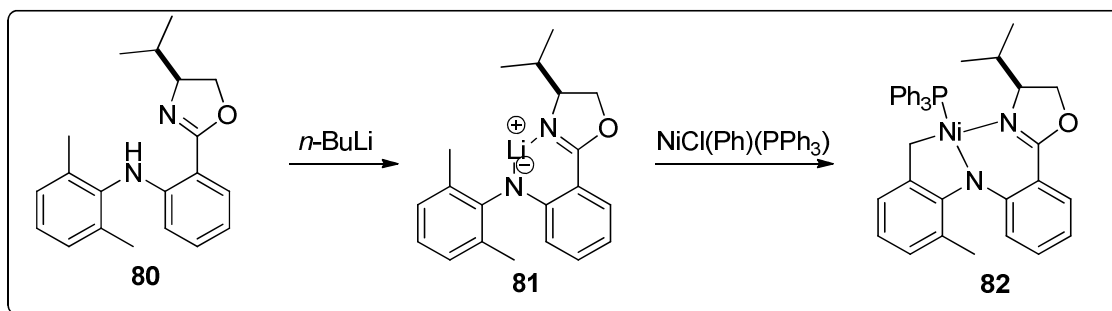
A obtenção de centros quaternários com estereoquímica controlada também foi estudada com 2-oxazolininas como ligantes com catálise metálica. Em 2011, Stoltz e colaboradores^[36] fizeram adições conjugadas enantiosseletivas utilizando complexos de paládio/2-oxazolininas (Esquema 13).



Esquema 13. Adição conjugada assimétrica catalisada por piridino-2-oxazolinina, empregada na síntese de centros quaternários.

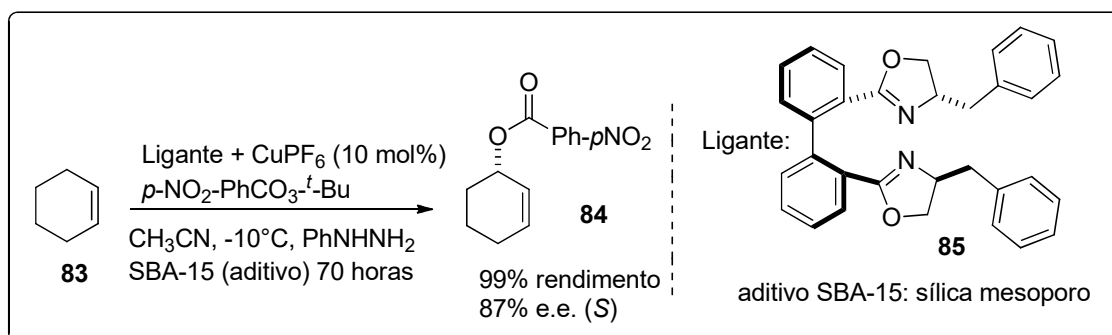
Estudos com compostos de coordenação de níquel com 2-oxazolininas também foram publicados.^[37] Nesse caso, a formação de uma ligação química entre o átomo de

níquel e o carbono benzílico do ligante, além dos pontos de coordenação já existentes em **80**, caracteriza o ligante como *pincer*. (Esquema 14)



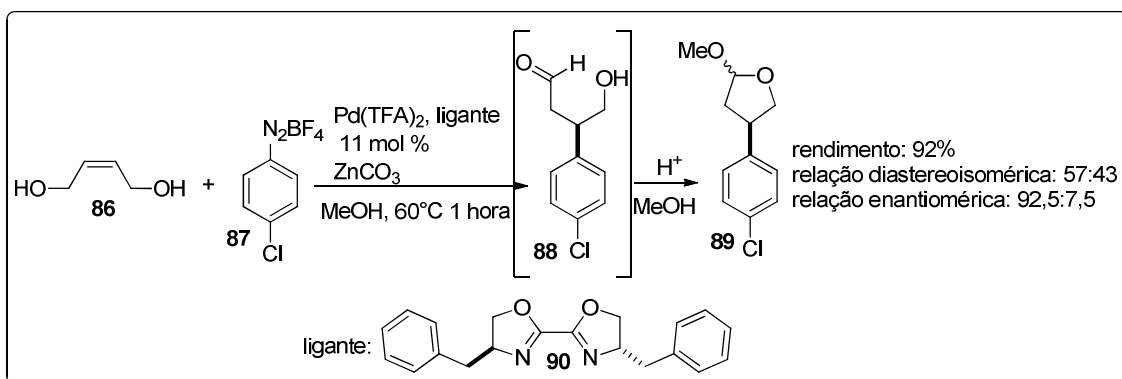
Esquema 14. Formação de um composto de coordenação Ni/2-oxazolina *pincer*.

Bis-oxazolinas também foram utilizadas na oxidação de ciclo-alcenos^[38]. Para esse estudo, novos derivados de 2-oxazolinas foram sintetizados e caracterizados. Esses compostos foram avaliados e o melhor resultado é mostrado no esquema 15.



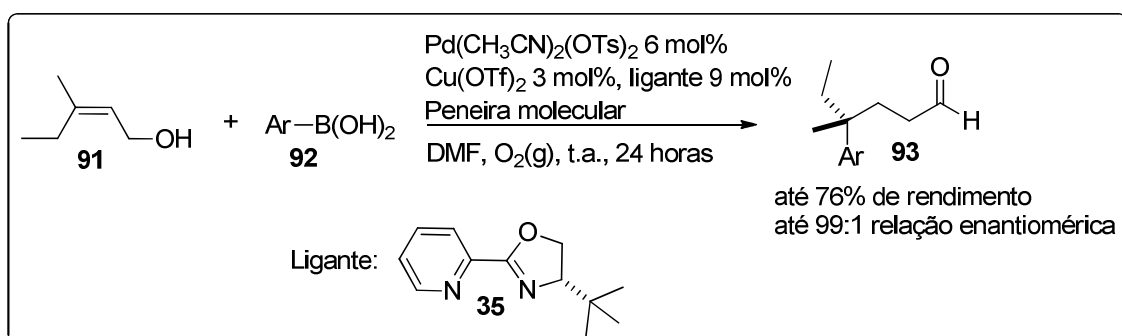
Esquema 15. Oxidação alílica de ciclenos catalisada por Cu/bis-oxazolina.

Correia^[39] e colaboradores realizaram estudos de reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas envolvendo catálise com bis-oxazolinas. A metodologia é vantajosa, pois os produtos foram obtidos com baixos tempos reacionais e em condições brandas. Além disso, os autores estudaram a síntese com excelentes relações enantioméricas em escala preparativa (esquema 16).



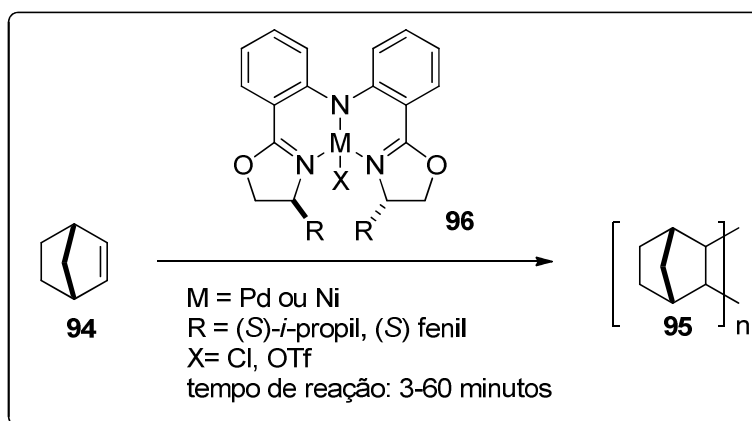
Esquema 16. Reação de Heck-Mastuda catalisada por complexos Pd/-BOX.

Sigman^[40] e colaboradores realizaram trabalhos envolvendo formação de centros quaternários enantiosseletivamente através de reações de Heck, em até 99:1 de relação enantiomérica (esquema 17).



Esquema 17. Obtenção de centros quaternários enantiosseletiva via reação de Heck, catalisada por complexos contendo piridino-2-oxazolina como ligante.

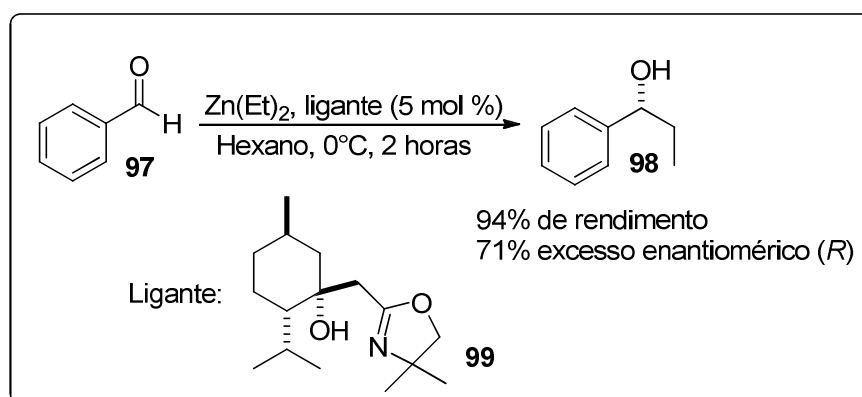
Li^[41] e colaboradores publicaram a síntese e caracterização de complexos de paládio e níquel/bis-oxazolininas e aplicaram na polimerização do norboneno (**94**) (esquema 18).



Esquema 18. Polimerização catalítica do norboneno (**94**).

O uso de β -hidroxi-2-oxazolinas em catálise assimétrica foi estudado^[42] na indução enantiosseletiva em reações de adição de dietil-zinco em compostos carbonilados.

O ligante **99** foi obtido pela adição do ânion derivado de 2-oxazolina em compostos naturais contendo centros de quiralidade definidos, como a (-)-mentona, técnica conhecida como *chiral pool* (esquema 19).



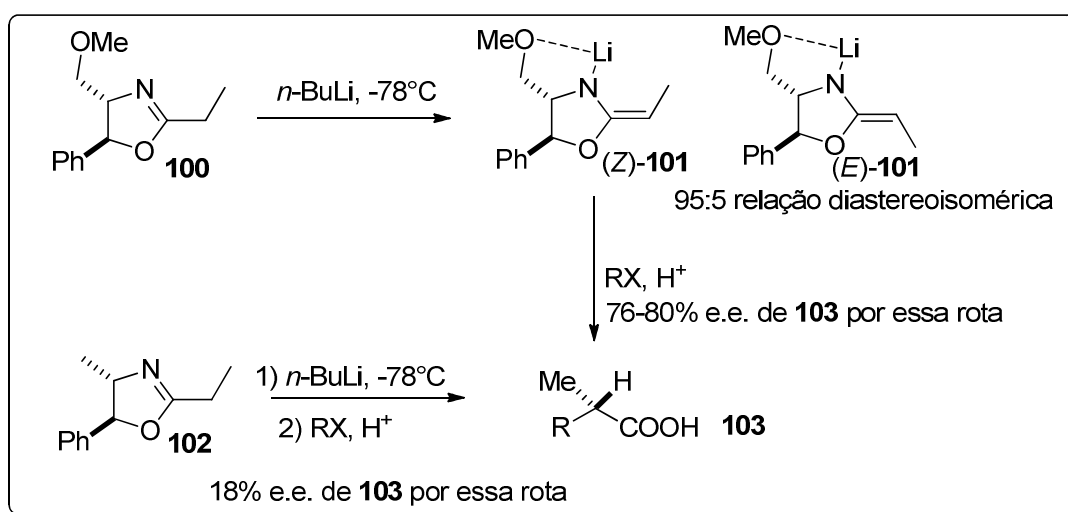
Esquema 19. Adição enantiosseletiva de etila em aldeídos mediada por derivados 2-oxazolina.

1.1.4) Uso de 2-oxazolina em síntese assimétrica.

A síntese assimétrica também possui a indução assimétrica como ferramenta para obtenção de compostos enantiopuros. Alguns dos heterociclos mais utilizados como indutores de assimetria são oxazolidinonas, muito explorados por Evans e colaboradores.

Sistemas 2-oxazolininas foram utilizados como indutores de assimetria ainda no início dos anos 70, por Meyers e colaboradores^[43-47].

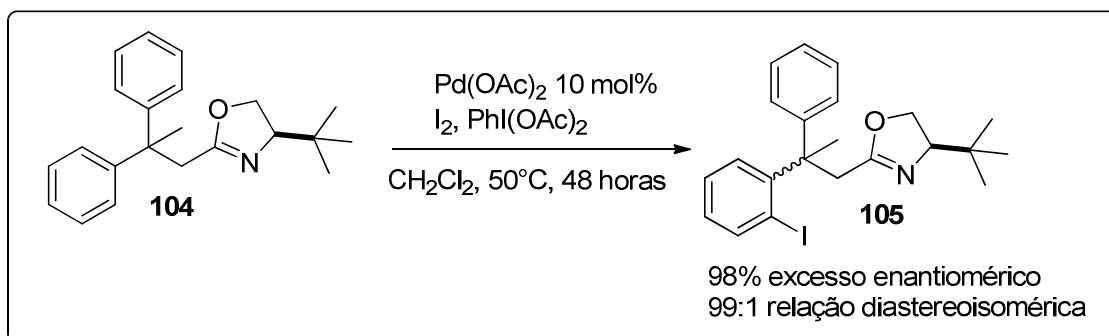
Uma das transformações mais estudadas foi a alquilação enantiosseletiva na posição α -2-oxazolinina, (esquema 20). A alquilação do ânion derivado de **102** apresentou apenas 18% de excesso enantiomérico. A partir do composto **100**, obteve-se até 80% de excesso enantiomérico. O aumento do excesso enantiomérico do produto pode ser atribuído à coordenação do cátion lítio ao grupo O-Me, presente na posição 3, no composto **100**, representada pelos isômeros **101**.



Esquema 20. Indução assimétrica de 2-oxazolininas.

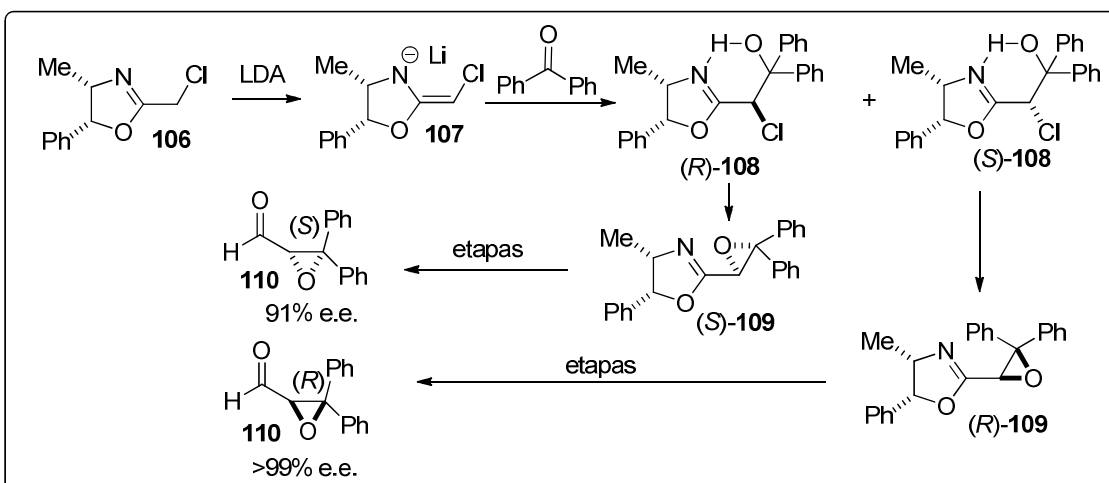
Sistemas 2-oxazolininas quirais foram estudados como auxiliares quirais no ciclo catalítico da mono-iodação de posições C-H não ativadas, sendo esse um dos trabalhos pioneiros no uso de 2-oxazolininas em ativação C-H catalítica^[48].

Os estudos indicaram que houve a formação de um composto de coordenação do tipo σ com o paládio. A enantiosseletividade da reação foi atribuída ao impedimento estérico causado pelos grupos volumosos da posição 4 do anel 2-oxazolinina (esquema 21).



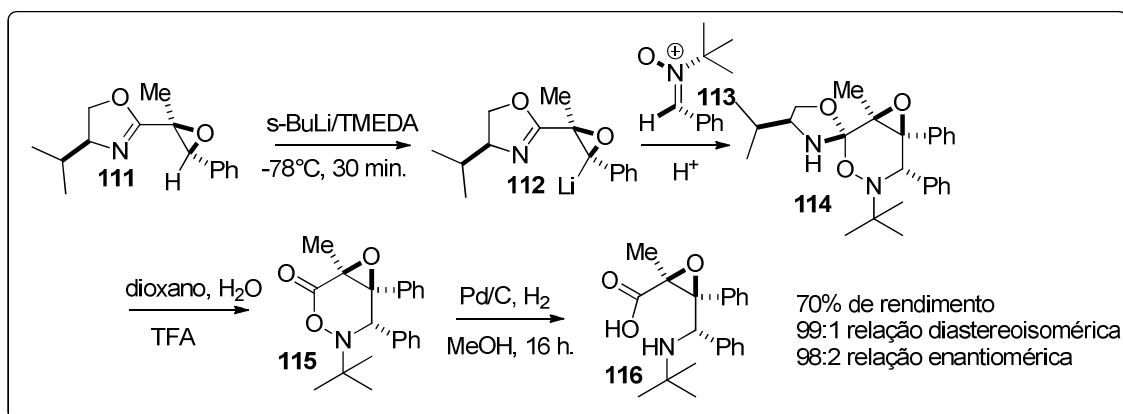
Esquema 21. Iodação de C-H não ativado catalítica induzida por 2-oxazolinas quirais.

No início dos anos 90, Florio^[49-51] e colaboradores sintetizaram epóxi-2-oxazolininas a partir do ânion derivado do composto **106**. A síntese desses epóxidos permitiu o estudo sobre a estereoquímica de adição de ânions 2-oxazolininas e a obtenção de vários esqueletos de carbono presentes em produtos naturais, como γ -aminoácidos e butirólactamas^[52] (esquema 22).



Esquema 22. Síntese assimétrica mediada por clorometileno-2-oxazolina quiral **106**.

Ânions derivados do epóxido **111** foram utilizados na síntese de produtos de interesse^[53], como o γ -amino-ácido **116**. (Esquema 23).



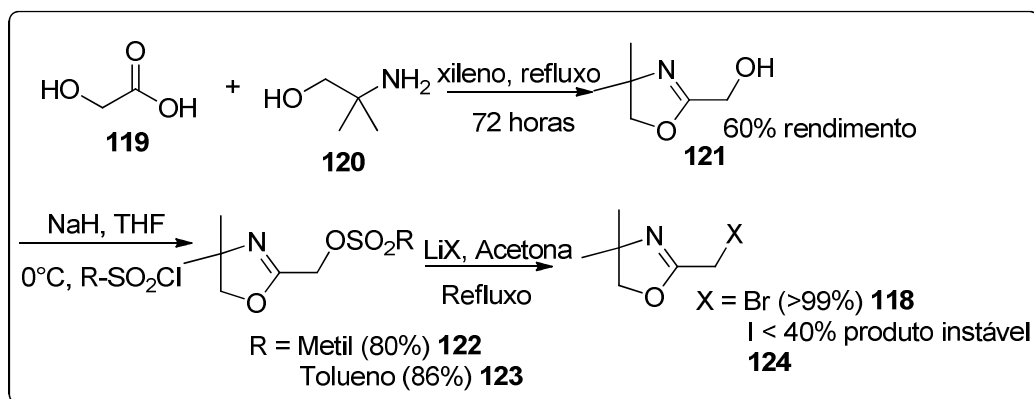
Esquema 23. Síntese enantiosseletiva do γ -amino-ácido **116**, auxiliado por 2-oxazolinas.

A síntese do composto **106**, matéria prima para os principais estudos de Florio e colaboradores se deu via oxidação do carbono α -2-oxazolina, através da reação de 2, 4, 4-trimetil-2-oxazolina **117** com hipoclorito de *tert*-butila, em tetracloreto de carbono como solvente.

O uso desses reagentes agressivos ao meio ambiente é reprovado, por não seguirem os princípios de química verde, além de danos causados na atmosfera.

Uma alternativa à cloro-metileno-2-oxazolina (**106**) é o análogo bromado, obtido por Breton e colaboradores, no início dos anos 90^[54]. Nesse trabalho, os autores descreveram o composto **118** como instável, e o método utilizado não resultou em rendimentos maiores que 8% de produto isolado.

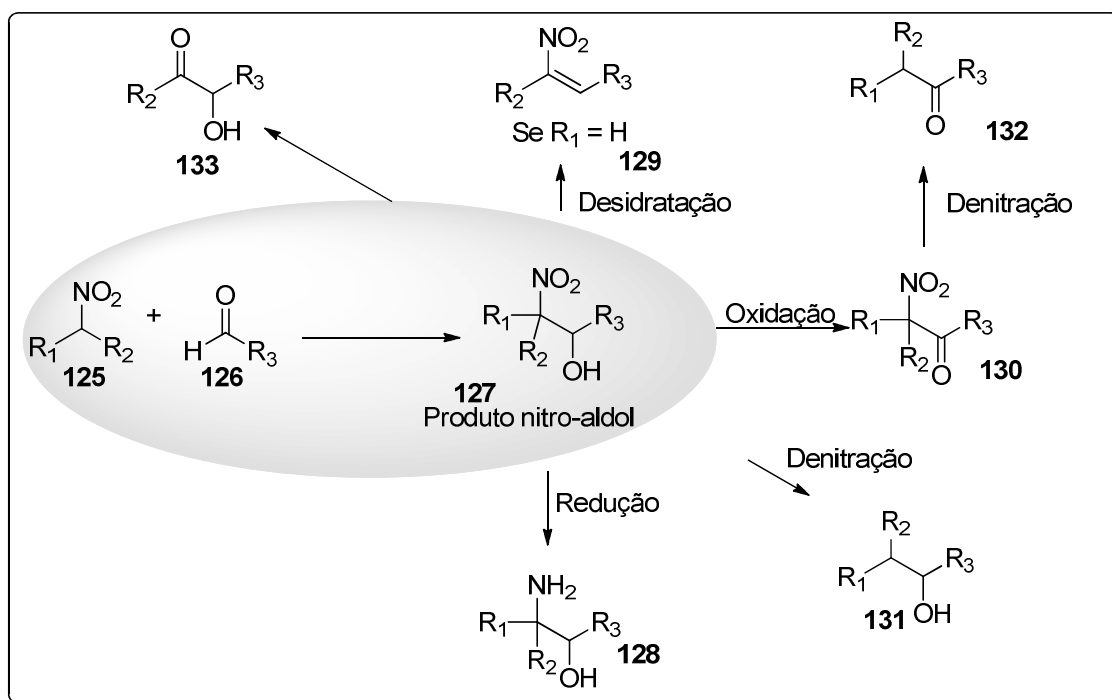
Nosso grupo de pesquisa desenvolveu a obtenção de α -halo, α -tosil e α -mesil-2-oxazolinas (**118**, **122**, **123** e **124**), de maneira mais ambientalmente aceita^[55] (esquema 24).



Esquema 24. Síntese de α -halo (**118** e **124**), α -tosil **123** e α -mesil-2-oxazolinas **122**.

1.2) Reações de adição nitro-aldol (reações de Henry)

A reação de Henry (conhecida como adição nitro-aldol) é uma ferramenta utilizada para formação de ligação carbono-carbono. Essa reação consiste na adição nucleofílica de derivados nitro-alcenos a aldeídos e o produto da reação nitro-aldol é um bloco de construção usado em síntese orgânica (esquema 25)^[56].

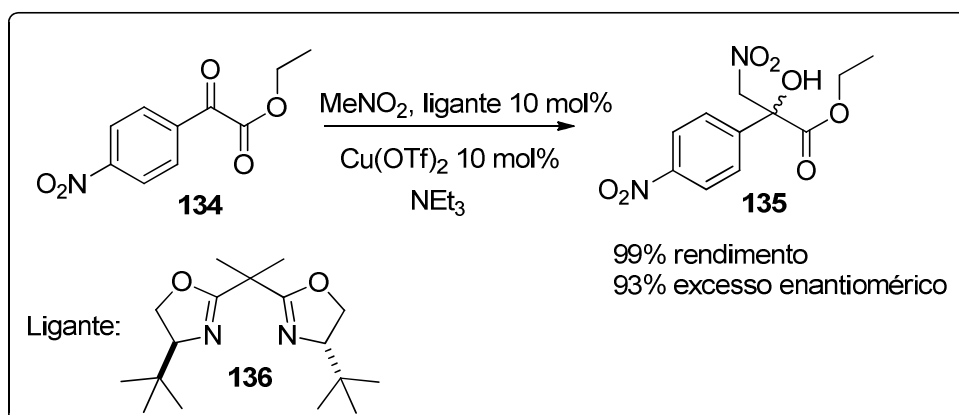


Esquema 25. Transformações funcionais de derivados nitro-aldol.

Os primeiros trabalhos sobre a obtenção de produtos nitro-aldol de forma metalo-catalisada surgiram em meados dos anos 90^[57]. Menos de 10 anos depois

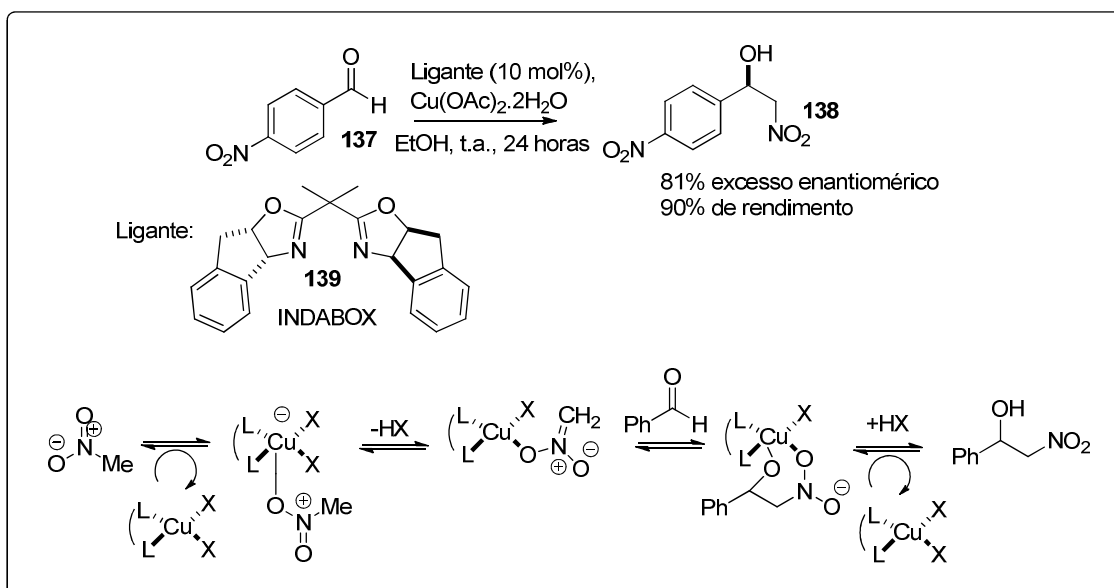
surgiram os primeiros trabalhos envolvendo a obtenção desses compostos enantiomericamente enriquecidos.

Os trabalhos de Jorgensen^[58] e colaboradores foram pioneiros no uso de bis-oxazolininas como ligantes quirais (**136**), na obtenção de produtos da reação de nitro-aldol **135** com excessos enantioméricos de até 93% (Esquema 26).



Esquema 26. Reação de Henry catalisada por bis-oxazolinina **136**.

Evans e colaboradores^[59] publicaram estudos envolvendo a obtenção de produtos de nitro-aldol como **138**, de forma catalítica por bis-oxazolininas derivadas do indano (**139**), chamadas de INDABOX. Os melhores resultados obtidos e uma proposta de mecanismo são mostrados no esquema 27.



Esquema 27. Reação de Henry assimétrica catalisada por Cu/INDABOX (**139**) e mecanismo proposto.

Esses resultados impulsionaram a busca por novos ligantes que pudessem induzir estereosseletividade em reações de Henry. Várias classes de ligantes foram testadas com objetivo de melhorar os resultados, condições e custo do processo. Abaixo segue a figura 8 com alguns desses ligantes utilizados em catálise assimétrica de reações de Henry, com os melhores resultados obtidos (resultados de rendimentos e excessos enantioméricos na obtenção de produtos de nitro-aldol isolados, obtidos pelo uso do respectivo ligante).^{[60-65] [66-68]}

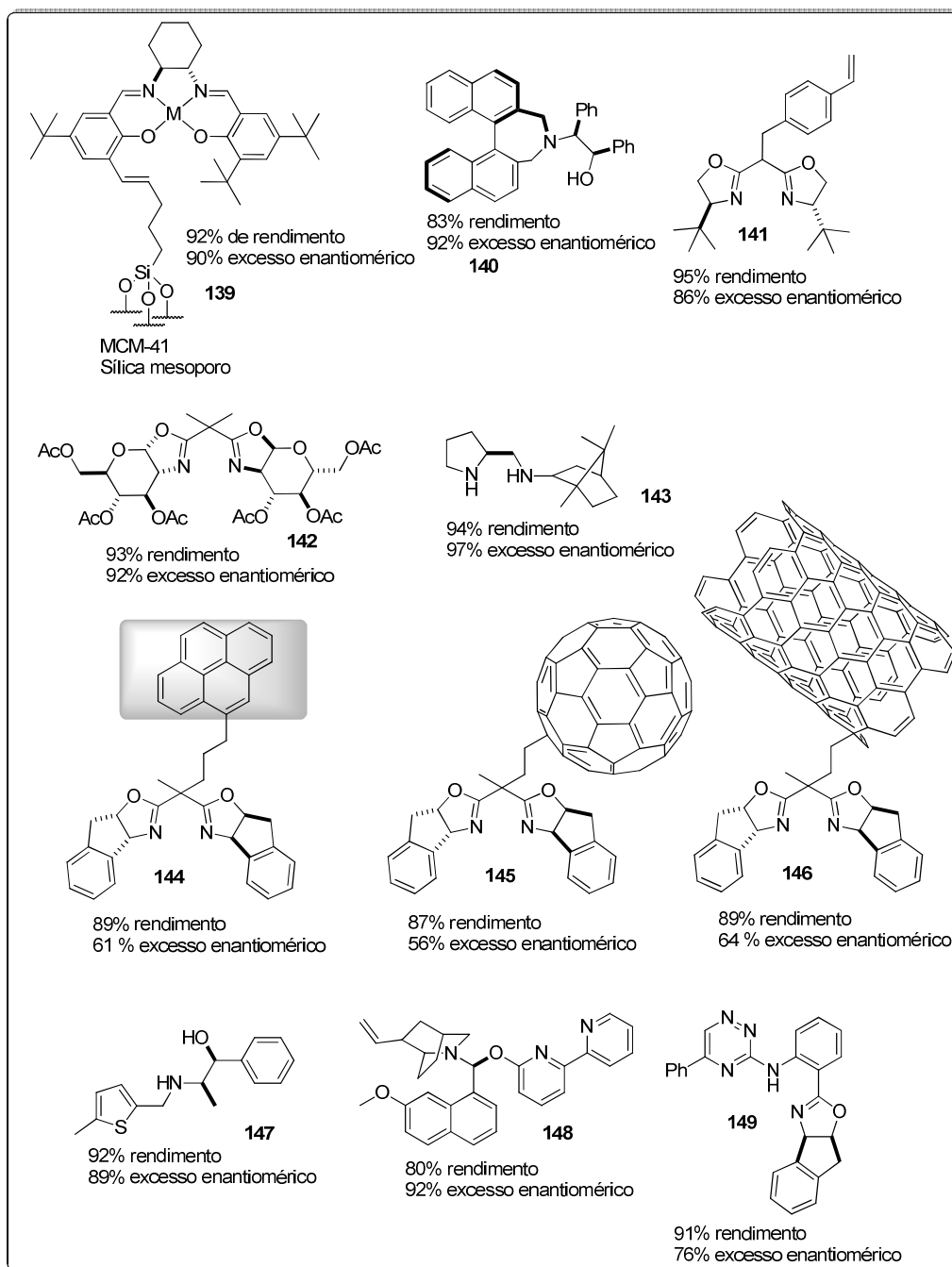


Figura 8. Alguns ligantes empregados em reações de Henry.

2) Objetivos

O objetivo desse trabalho é sintetizar uma nova classe de compostos derivados de 2-oxazolininas com esqueleto de carbono que possam ser utilizadas como ligantes em catálise assimétrica, como em reações de Henry. Mais especificamente, 2-oxazolininas funcionalizadas na posição α com calcogênios, aplicando como estratégia de síntese a inversão da polaridade nessa posição.

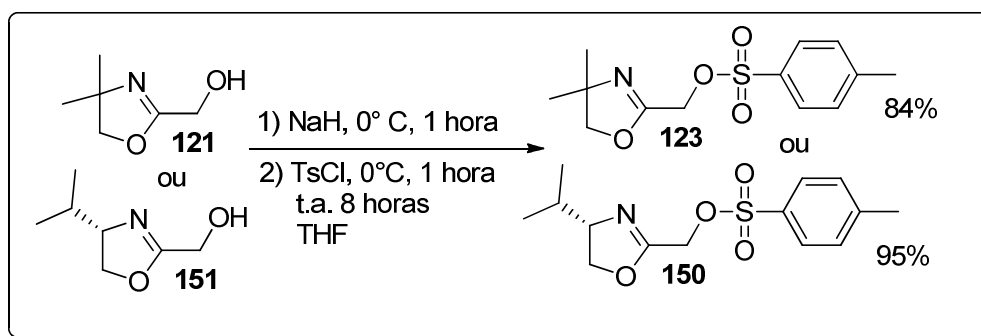
3) Resultados e discussão

3.1) Síntese dos compostos *O*-tosil-éter **123**, **150** e dos éteres **152**, **153** e **155**.

A partir dos alcoóis **121** e **151**, foram obtidos os éteres *O*-tosil **123** e **151** com 84% e 95% de rendimento respectivamente. A metodologia utilizada foi a *O*-alquilação do alcóxido de sódio dos correspondentes alcoóis com cloreto de toсила em THF anidro.

Os primeiros ensaios para obtenção de **123** resultaram baixos rendimentos e reprodutibilidade, com a formação de um subproduto comum, posteriormente caracterizado como bis-oxazolina **159** (item 3.9).

Para evitar a formação do subproduto 159, a temperatura e a velocidade de adição do reagente cloreto de toсила foram diminuídas, sendo formado o produto 23 em 84% de rendimento, após purificação em coluna cromatográfica. O composto 151 derivado da L-valina, foi obtido com 95% de rendimento pelo mesmo método (Esquema 28).



Esquema 28. Síntese dos derivados tosilados **123** e **150**.

Os compostos **123** e **150** foram caracterizados por técnicas de RMN de ¹H onde pode ser observado os sinais referentes ao grupamento toсила: um simpleto referente a 3 átomos de hidrogênio com deslocamento químico em 2,45 ppm e dois duplo-dupletos referente aos hidrogênios aromáticos em 7,35 e 7,82 ppm além dos sinais referentes ao sistema 2-oxazolina. Cabe ressaltar que para o composto **150** foi observado a diferenciação no ambiente químico dos hidrogênios metilênicos da posição α-oxazolinás, sendo esses dois simpletos com deslocamento químico de 4,66 e 4,67 ppm respectivamente (figura 10**Figura**). Espectroscopia de RMN de ¹³C e espectrometria de massas também foram utilizadas para confirmação das estruturas.

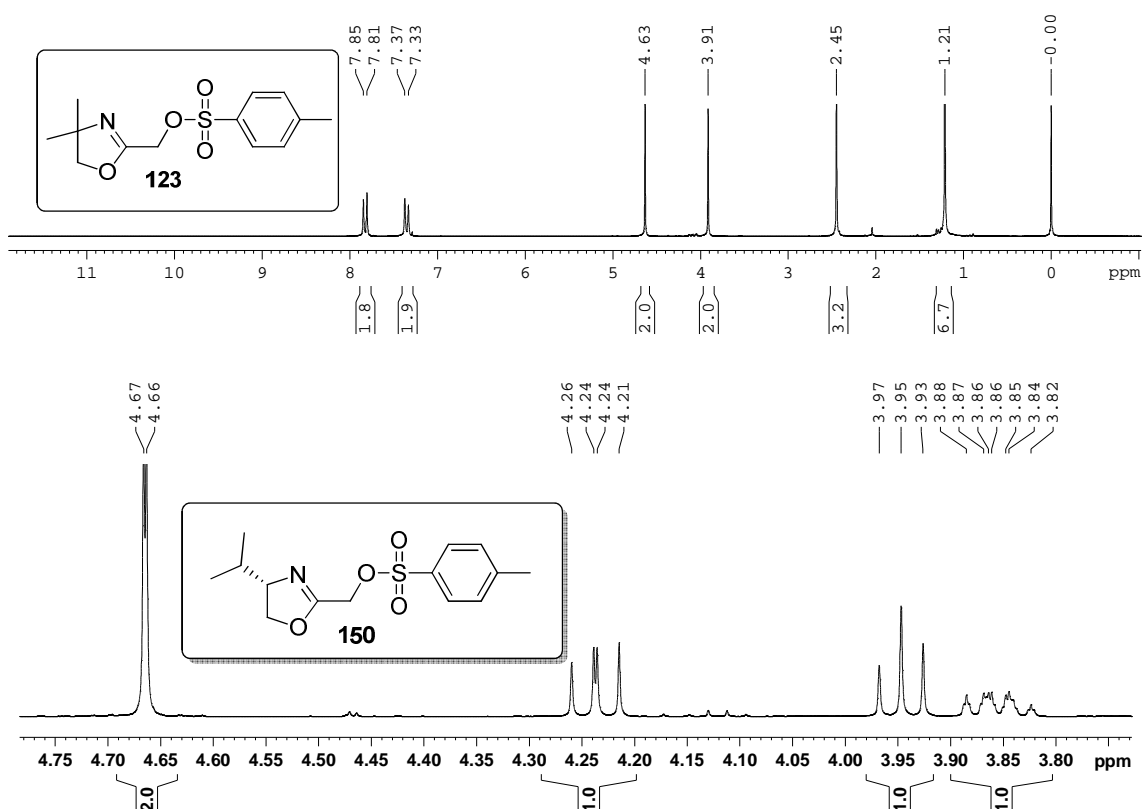
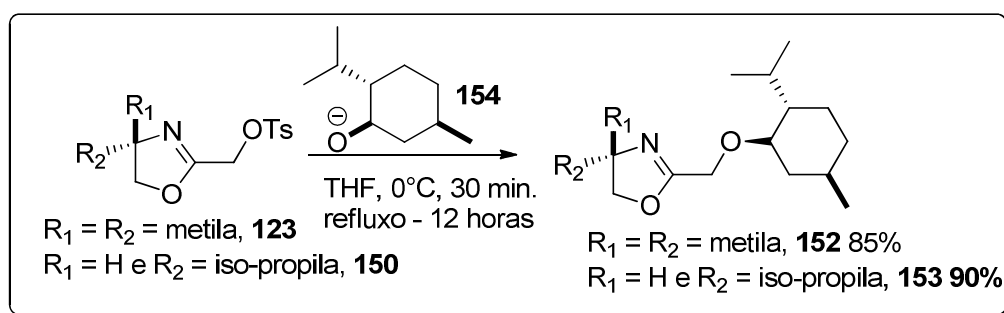


Figura 10. Espectros de RMN de ^1H dos compostos **123** e expansão na região carbinólica do composto **150**.

A partir dos tosilatos **123** e **150** foram obtidos outros éteres mais elaborados, como o composto **152** derivado do (-)-mentol (**154**). A formação do alcóxido de lítio de **154**, seguida da adição dos tosilatos apropriados forneceram os éteres **152** e **153** com rendimentos de 85% e 90% respectivamente (esquema 29).



Esquema 29. Obtenção dos éteres derivados do (-)-mentol (**154**) **152** e **153**.

Os éteres **152** e **153** também foram identificados e caracterizados por espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C (figuras 11 e 12). A presença dos sinais com

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolinas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolinas

deslocamento químico em 3,98 ppm e 4,14 e 4,16 ppm indicam os hidrogênios carbinólicos do anel 2-oxazolina para o composto **153**.

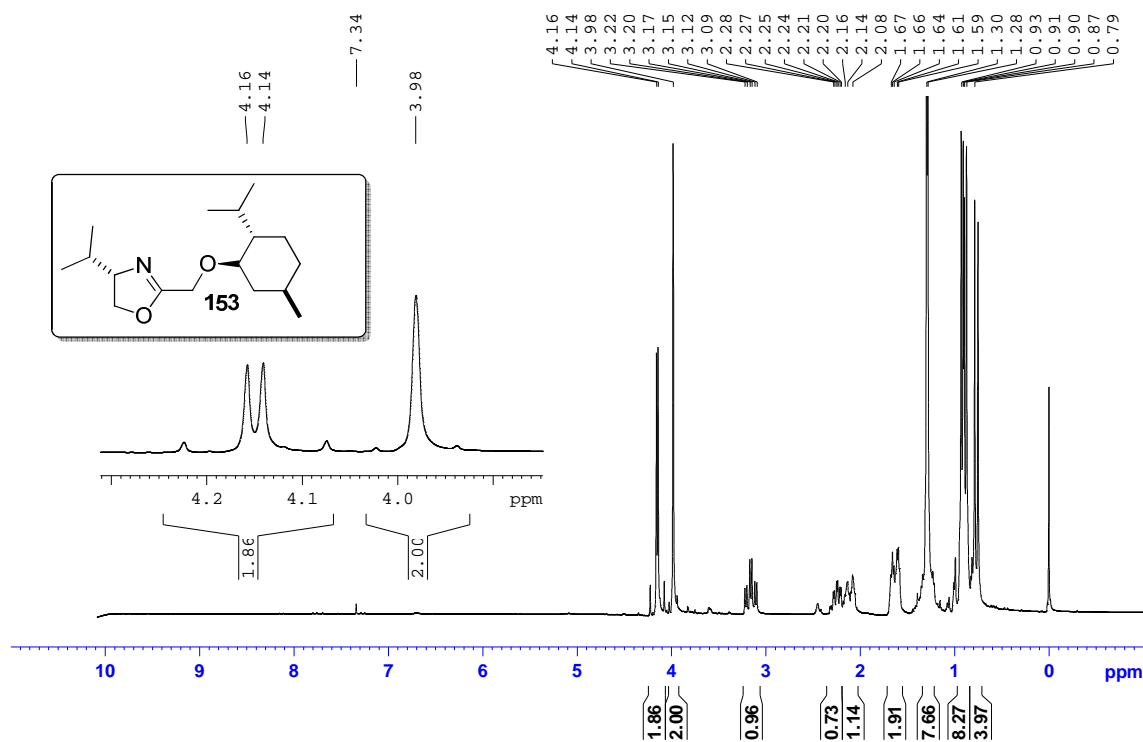


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H do composto **153**.

Na figura 12, o sinal em 163,0 ppm é característico do carbono de hibridação sp² do sistema 2-oxazolina.

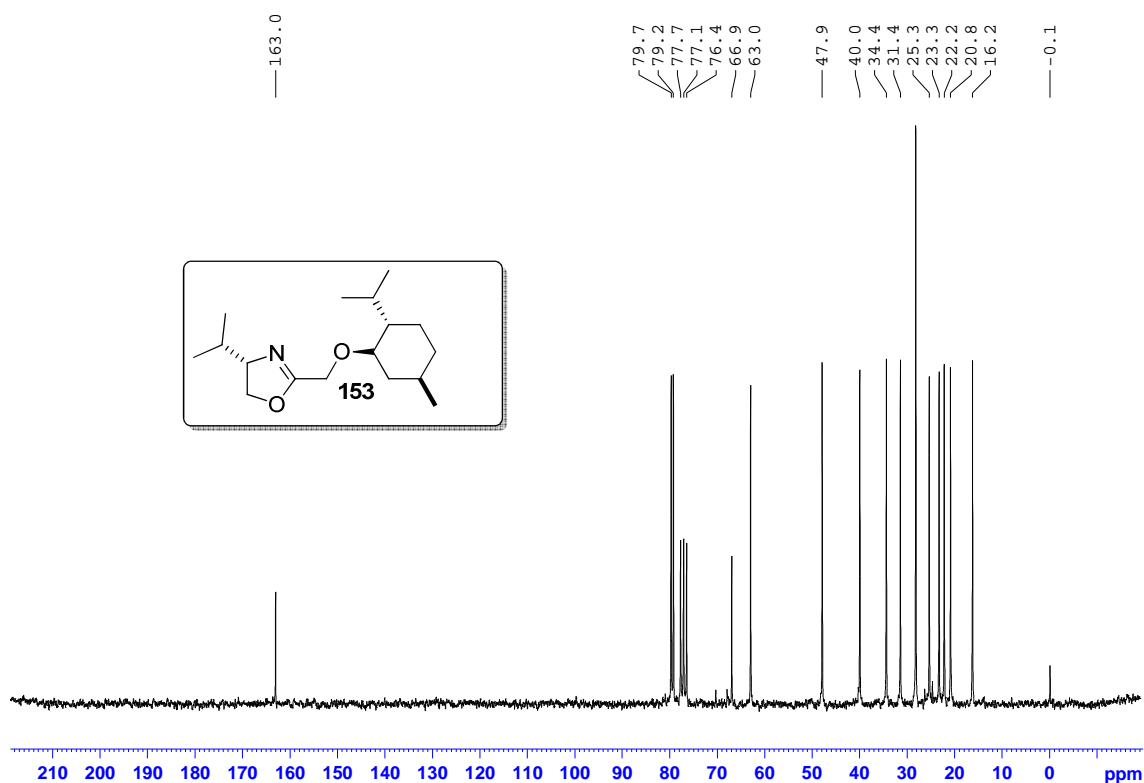
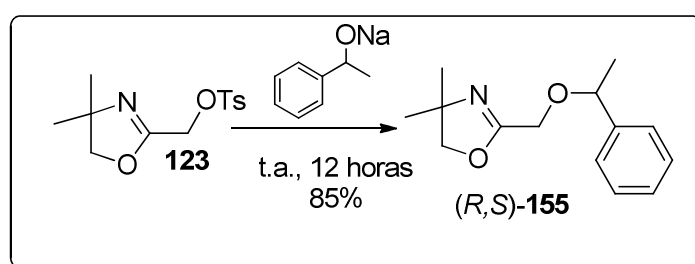


Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **153**.

Com o objetivo de gerar compostos 2-oxazolinas com centro assimétrico mais próximo do sítio de coordenação, foi sintetizado o éter **155** em 85% de rendimento, primeiramente na forma de racemato através da substituição do tosilato **123** com o derivado alcóxido de sódio do (*R,S*)-1-fenil-etanol (**156**) (Esquema 30).



Esquema 30. Síntese do éter (*R,S*)-**155**.

A caracterização do racemato **155** se deu através de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C . (figuras 13 e 14).

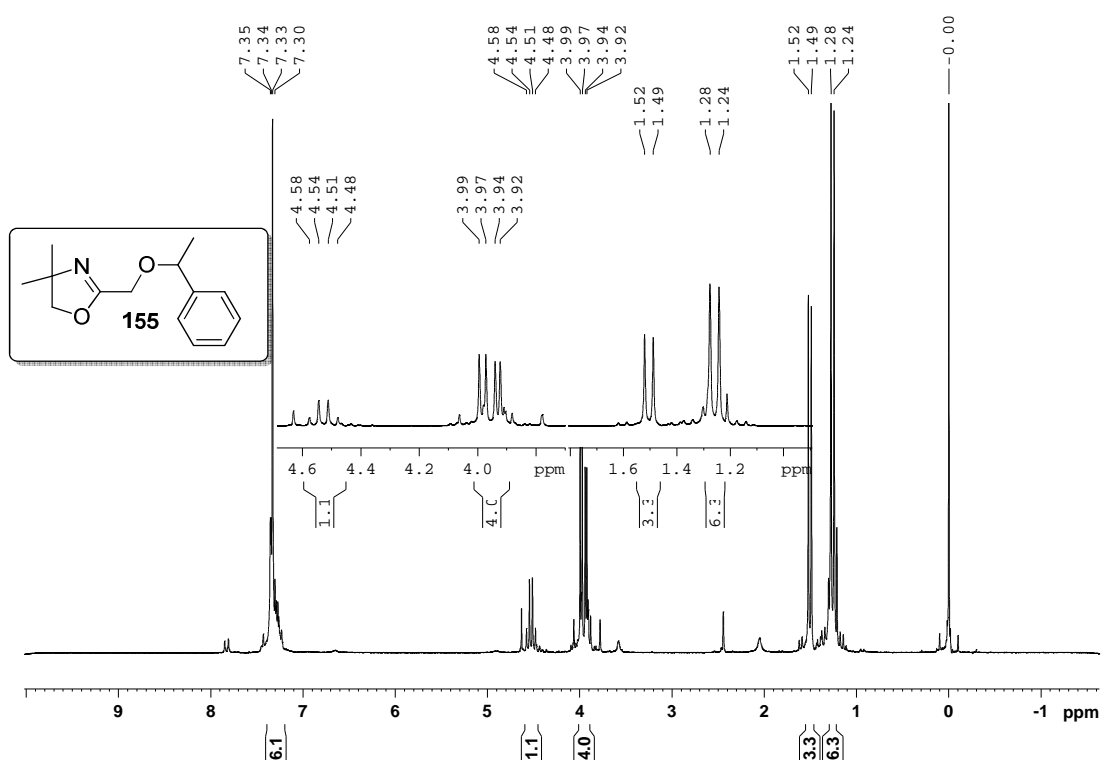


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto (*R, S*)-**155** e expansões na região alifática (1,2 a 1,8 ppm) e metilênica (3,8 a 4,6 ppm).

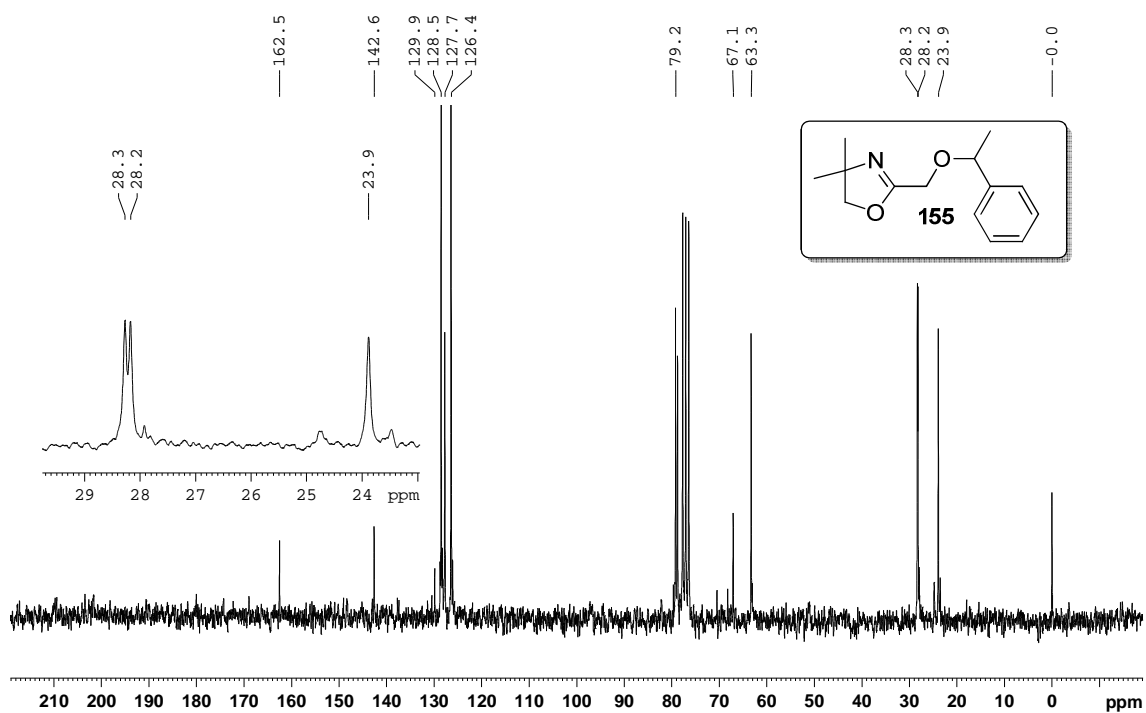


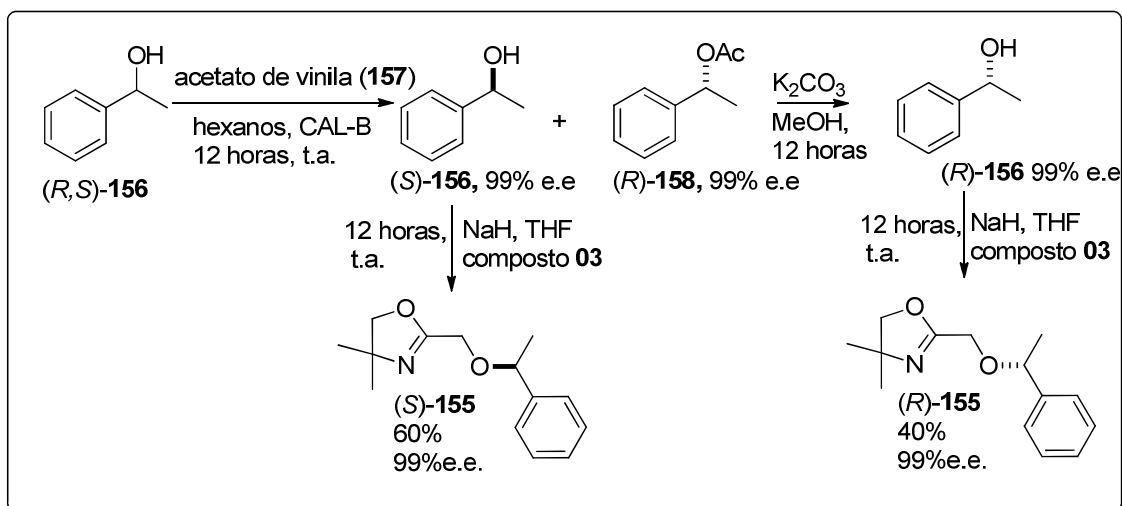
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **155** (expansão na região alifática).

O centro de assimetria do composto **155** gerou um ambiente químico diferente nas metilas do sistema 2-oxazolina, como pode ser observado nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C na região alifática. As duas metilas apareceram na forma de dois simpletos, bem como no espectro de RMN de ^{13}C , se mostraram distintas, em deslocamentos de 28,2 e 28,3 ppm respectivamente.

O efeito diastereotópico também pode ser visto na região carbinólica do anel 2-oxazolina. Os hidrogênios da posição 2 foram vistos na forma de dupletos com constantes de acoplamento geminais de 10,9 Hz. Além disso, os outros hidrogênios metilênicos apareceram também na forma de um duplete com constante de acoplamento de 10,5 Hz em deslocamentos químicos próximos.

A obtenção do éter enantiomericamente enriquecido foi realizada utilizando-se do (*S*)-1-fenil-etanol (**156**) e o tosilato **123**. O éter antípoda, obtido pela reação do derivado alcóxido de sódio do (*R*)-1-fenil-etanol (**156**) e o composto **123** também foi sintetizado, mas as condições ainda estão em adaptação.

Os alcoóis foram obtidos em rendimentos e excessos enantioméricos satisfatórios através da resolução cinética enzimática do racemato **156** com CAL-B e acetato de vinila (**157**) como doador de acila (Esquema 31).



Esquema 31. Obtenção dos éteres (*S*)-**155** e (*R*)-**155** através da resolução cinética enzimática do racemato **156**.

3.2) Estudos sobre compostos de coordenação envolvendo 2-oxazolininas e acetato de cobre (II) mono-hidratado.

Dentre todos os compostos sintetizados até então, as 2-oxazolininas **150**, **151**, **153** e **160** foram escolhidas como modelos iniciais.

Quando misturado o álcool **151** com solução de acetato de cobre(II) mono-hidratado em etanol, foi observado uma rápida mudança de coloração. Foi obtido o espectro eletrônico da solução e pôde-se observar um deslocamento da banda de transição d-d* para 681 cm^{-1} , indicando a alteração do campo cristalino do metal (figura 34).

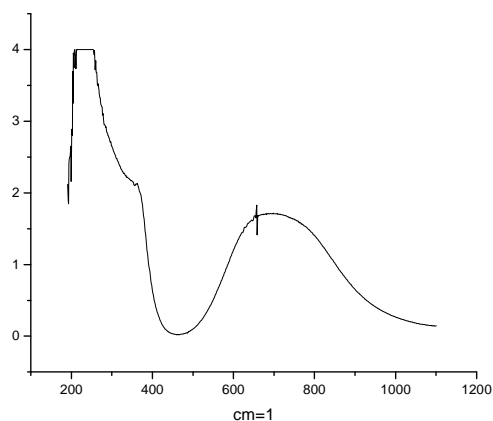
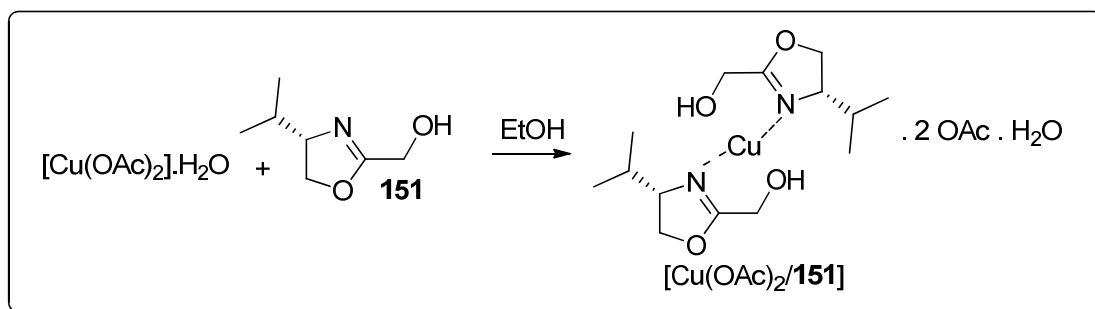


Figura 34. Espectro eletrônico do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$.

O esquema 32 abaixo mostra como o composto de coordenação foi obtido:



Esquema 32. Obtenção do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$.

Um estudo envolvendo experimentos de espectroscopia paramagnética eletrônica (EPR) foi iniciado, a fim de se obter maiores informações sobre a conectividade do ligante oxazolina **151** e o átomo de cobre (II).

Assim, a amostra foi congelada a 77K e analisada a solução em etanol do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$ (Figura 15).

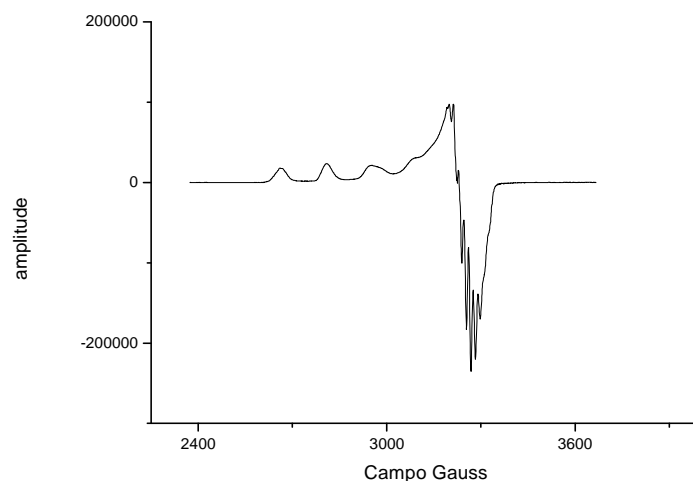


Figura 15. Espectro de EPR do composto de coordenação $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$.

A análise do espectro permitiu atribuir o sinal a um centro de Cu(II) com uma geometria tetraédrica alongada. O espectro também mostrou uma modulação de superhiperfinas características de dois átomos de ^{14}N equivalentes. Também, a relação entre as hiperfinas paralelas de Cu(II) e o fator-g indicam uma conectividade de 2N2O para cada núcleo de Cu(II). Foi também realizada a simulação computacional dos espectros EPR. Essas simulações foram comparadas com os espectros obtidos experimentalmente e confirmaram a estrutura proposta (Figura 16).

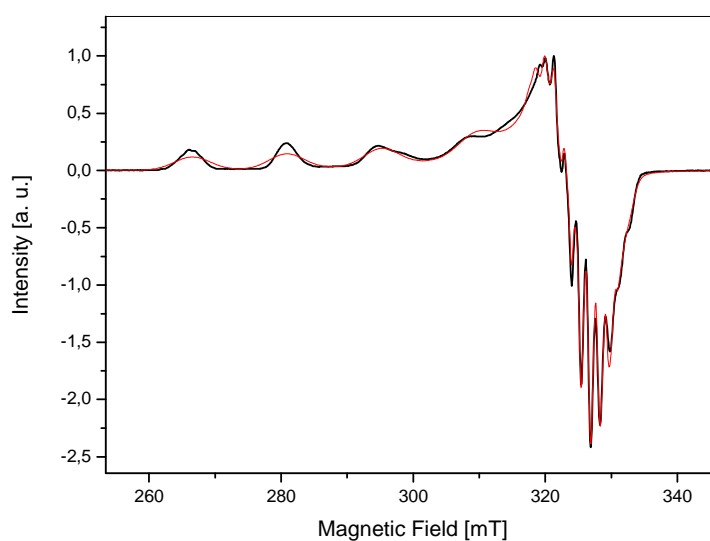


Figura 16. Sobreposição dos espectros de EPR experimentais (preto) e simulados (vermelho) do composto de coordenação [Cu(OAc)₂/151].

Com a informação da conectividade 2N2O para cada núcleo de cobre, rapidamente a estequiometria da mistura foi ajustada. Não houve alteração no perfil do espectro eletrônico e de EPR, indicando que esse sistema era o mais estável termodinamicamente.

Foi realizado também espectros de infravermelho do composto de coordenação [Cu(OAc)₂/151] e neste pôde-se observar uma redução significativa de modos vibracionais, indicando a formação de um sistema mais rígido, quando comparado ao espectro do ligante livre.

A energia de alguns modos característicos também foi deslocada, como C=N, que no ligante livre é de 1679 cm⁻¹ e no composto de coordenação é de 1637 cm⁻¹. (Figuras 17 e 18).

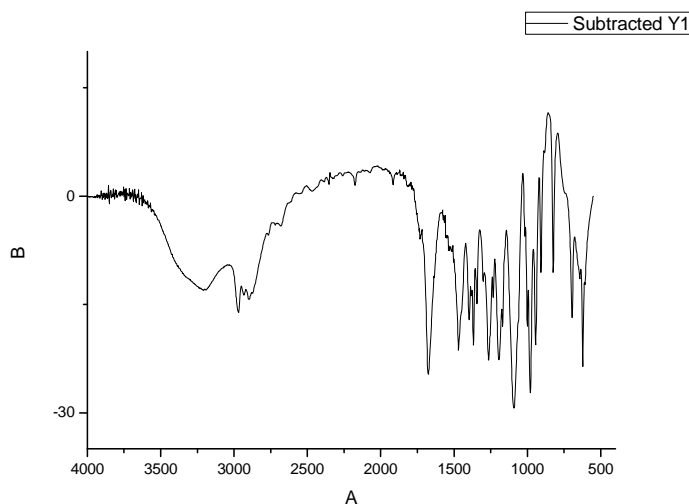


Figura 17. Espectro de infravermelho do composto **151**.

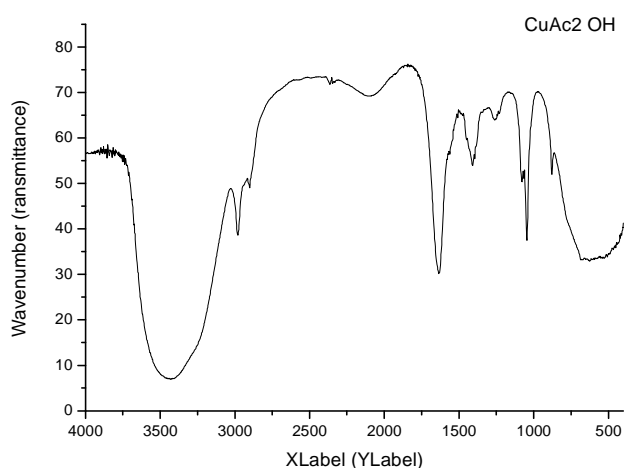


Figura 18. Espectro de infravermelho do composto de coordenação [Cu(II)/**151**].

O éter bis-oxazolinil **160** (ver item 3.9) também foi utilizado no teste de coordenação com Cu(II). Nesse caso, o espectro de EPR correspondeu a uma mistura de dois compostos de coordenação que, através de simulação, formaram uma mistura na proporção 47:53 entre sistemas 2N2O e 1N3O (Figura 19).

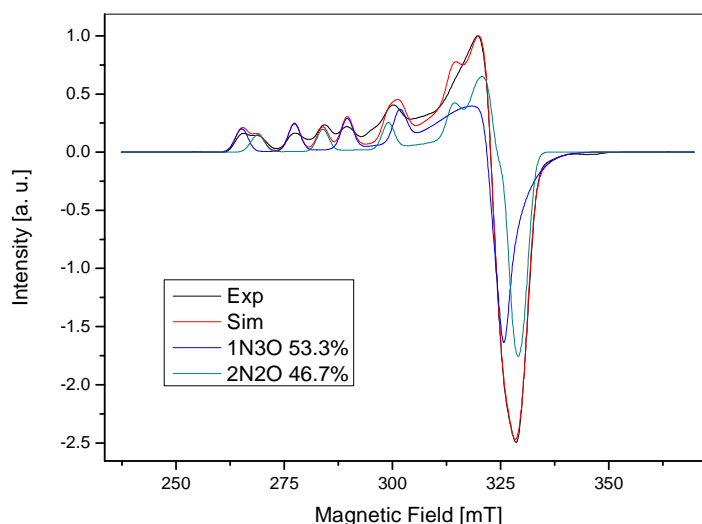


Figura 19. Sobreposição dos espectros de ERP do composto de coordenação [Cu(II)/**160**] (preto), simulado combinado (vermelho), simulado em sistema 1N3O (azul) e simulado em sistema 2N2O (verde).

Para evitar maiores problemas, como a formação de vários compostos de coordenação simultaneamente, na aplicação desse composto **160** em catálise assimétrica devido a indicação da formação dessa mistura, os testes de catálise com esse composto de coordenação não foram realizados.

O éter derivado do (-)-mentol **153** também foi testado mas nenhum sinal de EPR foi observado, assim como nenhuma modificação na cor ou no espectro eletrônico da mistura. Sendo assim esse composto não foi utilizado nos testes de catálise. O mesmo aconteceu para o tosilato **150**.

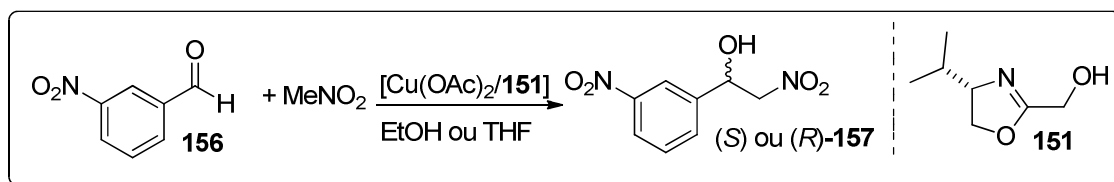
3.3) Testes de catálise em reações assimétrica de Henry.

Com os resultados das análises prévias sobre a formação de compostos de adição entre algumas 2-oxazolininas e acetato de cobre(II) mono hidratado, seguindo o modelo de Evans, esses compostos foram aplicados em reações assimétricas de condensação nitro-aldólica (reação de Henry), tendo como aldeído de referência o 3-nitro-benzaldeído (**156**).

O primeiro teste realizado foi a triagem de solvente. Foram testados etanol, THF, diclorometano, água e *i*-propanol. Primeiramente, devido a problemas de solubilidade de substrato e catalisador, tanto água como diclorometano, foram descartados. Os testes

realizados em *i*-propanol forneceram o produto de adição de nitro-aldol apenas na forma racêmica.

Em contrapartida, tanto os testes realizados em THF quanto em etanol apresentaram leve excesso enantiomérico. O esquema 33 abaixo mostra o esquema de reação de Henry assimétrica, quando utilizado o composto $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$ como catalisador:



Esquema 33. Reação de Henry catalisada por $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$.

Foi realizado também um estudo a fim de se determinar a influência do ligante **151** na cinética da condensação nitro-aldólica. Assim, os testes sem a 2-oxazolina **151**, tanto em THF quanto em etanol foram executados. O ligante análogo racêmico **121** também foi utilizado em alguns ensaios. A tabela 1 abaixo mostra esses resultados:

Entrada	Tempo	Cat.	Solvente	Rendimento	Solvente	Rendimento
1-Ta	24	A	EtOH	25,2%	THF	4,1%
2-Tb	48	A	EtOH	35,3%	THF	6,1%
3-Tc	72	A	EtOH	69,7%	THF	10,8%
4-Td	120	A	EtOH	73,8%	THF	15,5%
5-Ta	24	B	EtOH	40,8%	THF	10,9%
6-Tb	48	B	EtOH	62,5%	THF	23,8%
7-Tc	72	B	EtOH	71,8%	THF	28,6%
8-Td	120	B	EtOH	78,5%	THF	31,9%

Tabela 1. Testes de catálise com acetato de cobre (II) livre (catalisador **A**) e $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{121}]$ (catalisador **B**).

A reação realizada em solvente polar prótico apresentou dados de conversão superiores ao aprótico (entrada 4). Também, a presença do ligante não influenciou conversão da reação em etanol. Em THF foi observado conversões superiores (entrada 8).

Outra variável testada foi a razão molar de catalisador. Foram testadas soluções contendo 5, 10, 20, e 30 mol% de catalisador. O tempo final de reação foi de 120 horas, porém também foram retiradas alíquotas nos pontos de 24, 48, 72 horas.

Abaixo, a tabela 2 mostra os valores de rendimento químico e excesso enantiomérico obtidos na formação do composto **157** através da catálise por $[\text{Cu}(\text{OAc})_2/\mathbf{151}]$:

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Rendimento	e.e.	Cat. Mol%
1	THF	24	26,9%	7,3 (<i>R</i>)	5%
2	THF	48	43,2%	12,7 (<i>R</i>)	5%
3	THF	72	58,2%	21,4 (<i>R</i>)	5%
4	THF	120	81,4%	26,8 (<i>R</i>)	5%
5	THF	24	24,9%	7,3 (<i>R</i>)	10%
6	THF	48	31,4%	15,1 (<i>R</i>)	10%

7	THF	72	44,7%	20,3 (<i>R</i>)	10%
8	THF	120	78,5%	27,3(<i>R</i>)	10%
9	THF	24	33,1%	10,8 (<i>R</i>)	20%
10	THF	48	42,1%	16,5 (<i>R</i>)	20%
11	THF	72	50,8%	20,1 (<i>R</i>)	20%
12	THF	120	71,4%	22,7 (<i>R</i>)	20%
13	THF	24	29,2%	9,8 (<i>R</i>)	30%
14	THF	48	59,4%	15,3 (<i>R</i>)	30%
15	THF	72	64,3%	19,8 (<i>R</i>)	30%
16	THF	120	81,2%	26,1 (<i>R</i>)	30%
17	EtOH	24	54,3%	11,0 (<i>S</i>)	5%
18	EtOH	48	64,3%	13,5 (<i>S</i>)	5%
19	EtOH	72	78,2%	13,5 (<i>S</i>)	5%
20	EtOH	120	98%	13,3 (<i>S</i>)	5%
21	EtOH	24	55,4%	13,2 (<i>S</i>)	10%
22	EtOH	48	69,3%	13,6 (<i>S</i>)	10%
23	EtOH	72	90,9%	14,1 (<i>S</i>)	10%
24	EtOH	120	97,1%	13,7 (<i>S</i>)	10%
25	EtOH	24	49,1%	15,4 (<i>S</i>)	20%
26	EtOH	48	68,2%	15,5 (<i>S</i>)	20%
27	EtOH	72	95,6%	15,1 (<i>S</i>)	20%
28	EtOH	120	97,3%	15,9 (<i>S</i>)	20%
29	EtOH	24	49,9%	13,9 (<i>S</i>)	30%
30	EtOH	48	58,3%	11,9 (<i>S</i>)	30%
31	EtOH	72	82,0%	12,7 (<i>S</i>)	30%
32	EtOH	120	91,3%	12,3 (<i>S</i>)	30%

Tabela 2. Resultados preliminares de catálise assimétrica de Henry com ligante **151**.

As determinações da conversão e dos excessos enantioméricos foram realizadas por cromatografia em fase líquida com coluna quirál, e detecção no UV em lâmpadas de 215 e 256 nm. Uma curva de calibração foi desenvolvida para determinação da conversão dos reagentes a partir de uma amostra pura do álcool **157**. Foram medidos as absorções de picos de uma solução de concentração 15 ppm com os respectivos volumes de injeção: 2, 3, 4, 5 e 6 μL , e todas as amostras preparadas em 15 ppm de mistura previamente filtrada. O volume de injeção foi de 5 μL .

A figura 20 mostra um cromatograma padrão obtido do álcool **157**.

==== Shimadzu LCsolution Analysis Report ====

Acquired by : Admin
 Sample Name : 01
 Sample ID : amostra
 Vial # : 6
 Injection Volume : 5 uL
 Data File Name : 6Racc.lcd
 Method File Name : Hex(80) Isoprop(20) 22min 215, 256 bomba a.lcm
 Batch File Name : amostras 20062012.lcb
 Report File Name : Default.lcr
 Data Acquired : 20/6/2012 12:35:49
 Data Processed : 20/6/2012 19:56:33

<Chromatogram>

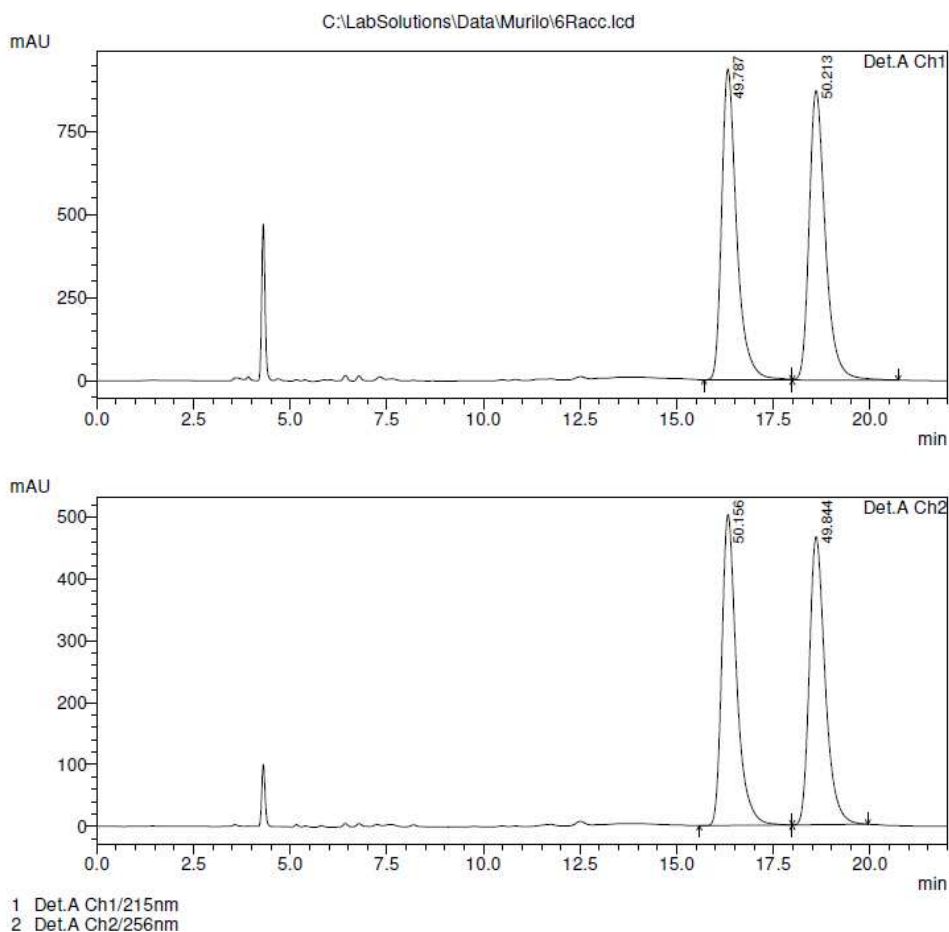


Figura 20. Cromatogramas obtidos do álcool **157**. Amostra padrão.

Foi observado um leve excesso enantiomérico da ordem de 27% nas entradas 04 e 16, e um alto valor de conversão química nas entradas 24 e 28, próximos a 99%. Atribuiu-se o baixo excesso enantiomérico ao pequeno volume do substituinte *iso*-propil no ligante **151**.

Um modelo desenvolvido por Evans apontou que o impedimento estérico provocado por esses substituintes estão diretamente relacionados com o excesso enantiomérico do produto final.

Um fenômeno chamado de “*unpexcted inversion*”^[71] ou inversão inesperada de estereocentro, pouco estudado na literatura, foi observado nos resultados do quadro 2. Ficou claro que o solvente escolhido foi fundamental para a indução do estereocentro formado. Todas as entradas em etanol apontaram um excesso enantiomérico para o produto (*S*)-**157**, e o oposto ocorre quando se usa THF como solvente.

São encontrados poucos relatos na literatura de fatores que influenciam a indução de determinado estereocentro que não seja a estereoquímica do ligante ou o substrato propriamente dito. Entretanto, temperatura, pressão e solvente também influenciam na indução do estereocentro. Abaixo seguem 2 figuras (21 e 22) que mostraram que nas mesmas condições (tempo e porcentagem de catalisador) foi formado um enantiômero em etanol e seu antípoda em THF:

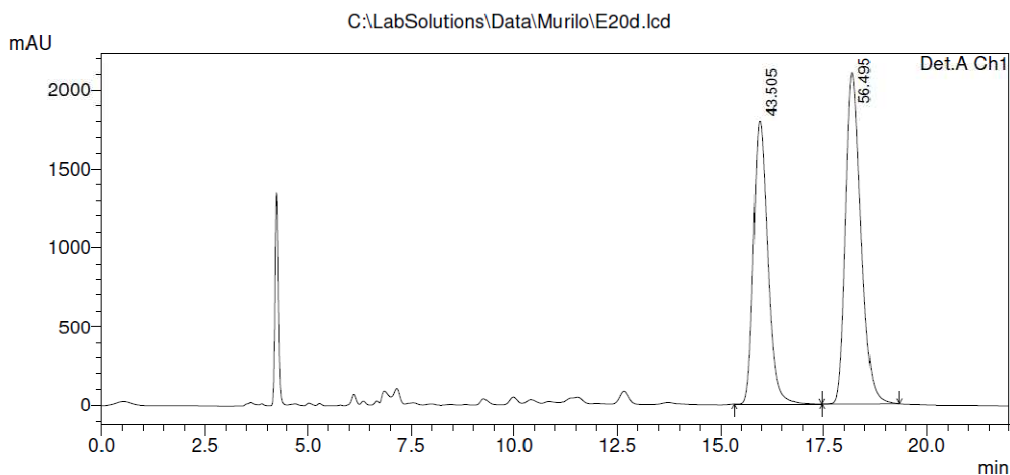


Figura 21. Cromatograma obtido do álcool **157** sintetizado em etanol (120 horas, 20% de catalisador).

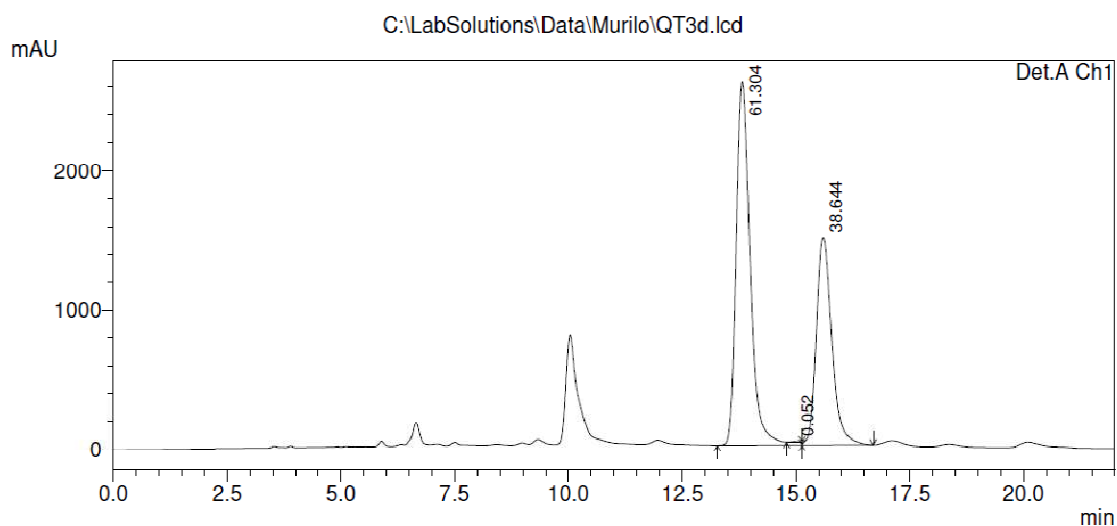
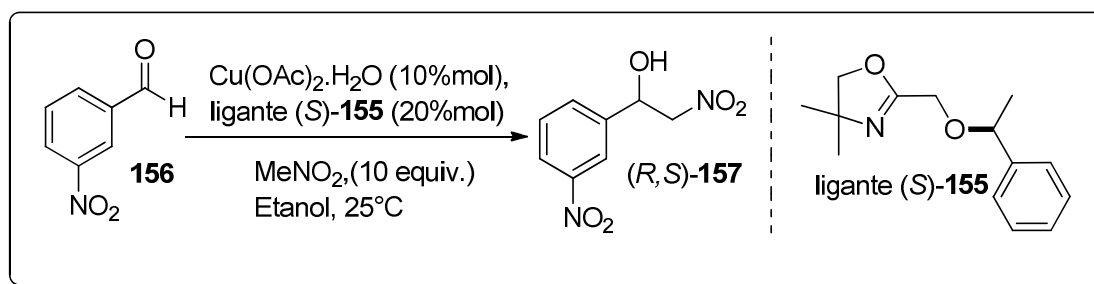


Figura 22. Cromatograma obtido do álcool **157** sintetizado em THF (mesmas condições da figura 34).
Detalhe para a formação do antípoda da figura anterior.

De forma análoga, foram realizados testes preliminares de catálise assimétrica em reações de Henry com o composto (*S*)-**155** como ligante. Inicialmente um baixo excesso enantiomérico foi obtido com 72 horas de reação do 3-nitro-benzaldeído (**156**) e nitrometano (Esquema 34).



Esquema 34. Reação de Henry catalisada por $[\text{Cu}(\text{OAc})_2]/\mathbf{155}$.

A metodologia de análise empregada foi a mesma dos testes anteriores. Através de uma curva de calibração padrão foi possível determinar os rendimentos e a comparação de áreas dos picos dos enantiômeros do produto **157** forneceu os dados de excessos enantioméricos. A tabela 3 abaixo mostra os resultados obtidos.

Entrada	Tempo (horas)	Conversão (%)	e.e. (%)
1	24	23,1	7,0 (<i>R</i>)
2	48	35,4	8,0 (<i>R</i>)
3	72	68,4	9,0 (<i>R</i>)

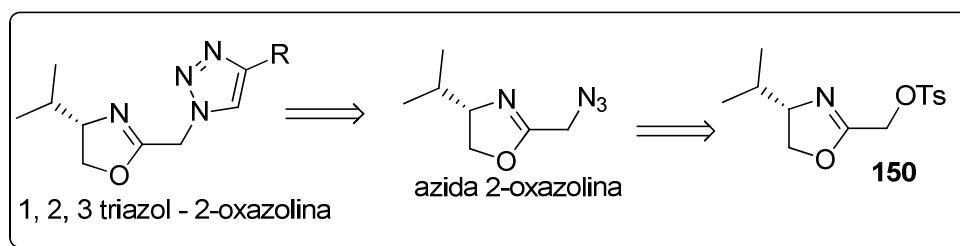
Tabela 3. Resultados dos testes iniciais de reação de Henry assimétrica usando (*S*)-**155** como ligante.

3.4) Síntese dos derivados triazóis **158**, **159** e **160**.

A síntese de compostos 1, 2, 3 triazóis teve destaque nos últimos anos e é um exemplo clássico do que ficou conhecido como *click chemistry*, terminologia instituída por Sharpless em meados de 2000^[69].

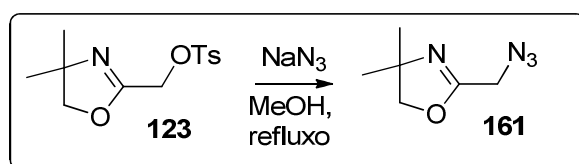
Entre outros atrativos, reações do tipo *click* são ambientalmente compatíveis, pois atendem alguns dos princípios de química verde já citados nesse texto. No caso de cicloadições [3+2], os produtos são compostos de interesse tanto na suas atividades biológicas quanto no uso como ligantes assimétricos^[70].

A possibilidade de gerar sistemas até então inéditos, envolvendo 2-oxazolinonas e anéis do tipo 1, 2, 3 triazóis surgiu através da formação do derivado azida **161**. Uma análise retro-sintética para formação do bloco de construção alvo a partir do tosilato **150** é mostrado abaixo (Esquema 35).



Esquema 35. Análise retróssintética de compostos 1, 2, 3 triazóis, alvos, a partir do tosilato **150**.

Os testes iniciais foram realizados em substratos aquirais. Dessa forma, o composto **161** foi obtido a partir da reação entre o tosilato **123** e azida de sódio, sob refluxo de metanol (Esquema 36).



Esquema 36. Obtenção do derivado azida **161**.

Surpreendentemente o meio reacional se tornou fortemente roxo. Como o único composto identificado foi o composto **161**, atribuiu-se a ele tal coloração. Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C indicaram apenas a presença do composto **161**, como ser visto na figura 23 abaixo:

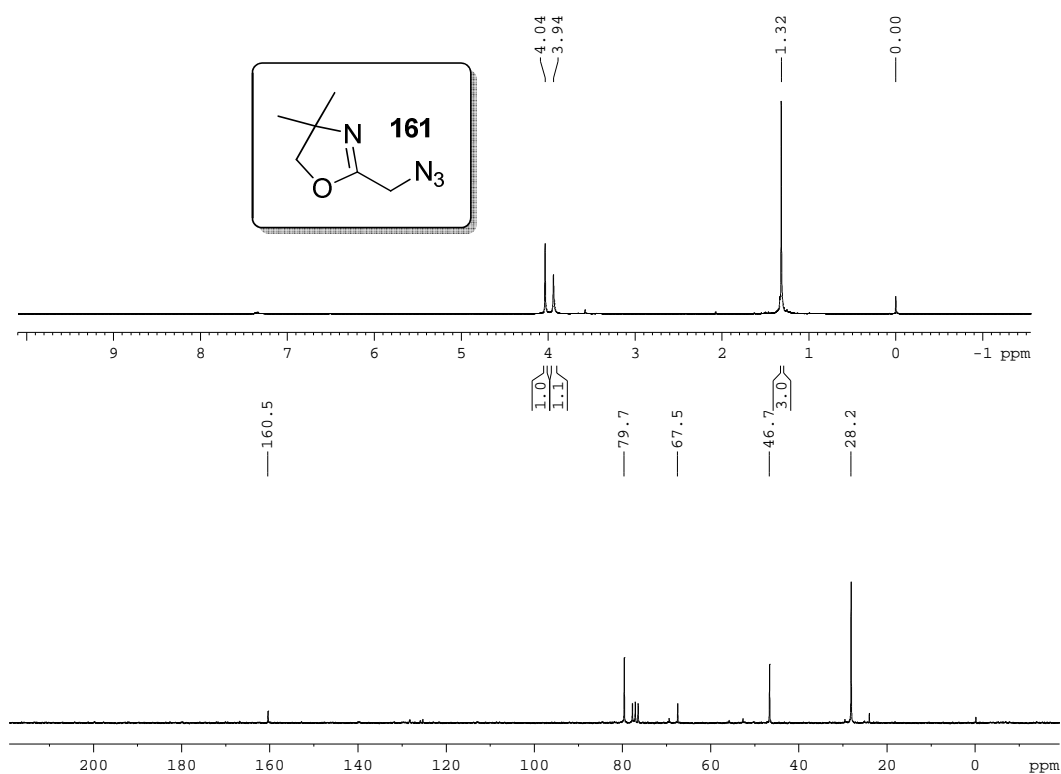


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **161** sem purificação.

Foi realizada a análise por espectroscopia no infravermelho do composto **161**. Foi possível notar um forte modo vibracional em 2115 cm^{-1} além do modo característico da ligação C=N de 2-oxazolinas em 1656 cm^{-1} (Figura 24).

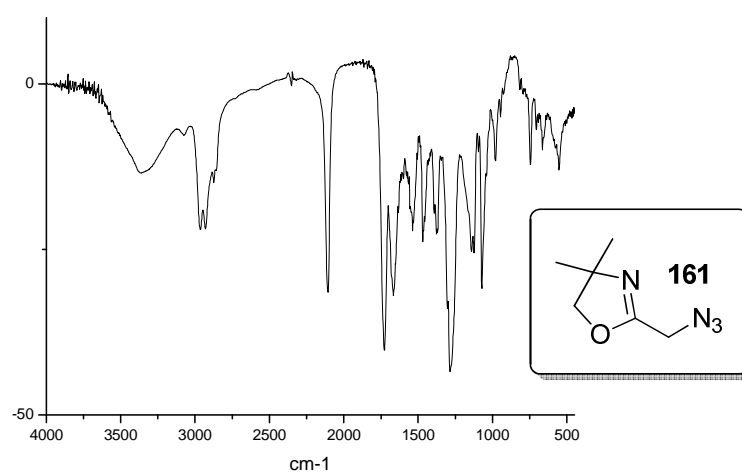
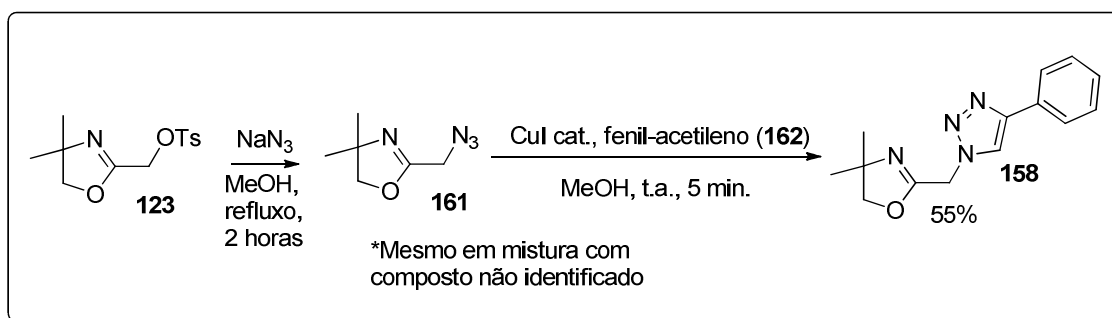


Figura 24. Espectro de infravermelho do composto **161**.

Mesmo sem identificar o composto colorido, foi realizada a síntese da azida **161** e *in-situ* adicionado as condições de cicloadição azida-alquino. Assim, foi utilizando fenil-acetileno (**162**) como fonte de alquino e cloreto de cobre (I) di-hidratado como catalisador.

O produto 1, 2, 3-triazol oxazolina **158** foi obtido em 55% de rendimento após purificação em coluna *flash* (Esquema 37).



Esquema 37. Síntese do 1, 2, 3 triazol **158**.

A figura 25 apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto **158**. Esses sinais, juntamente com o espectro de RMN de ^{13}C confirmaram a estrutura do composto **158** com isomeria *Z*.

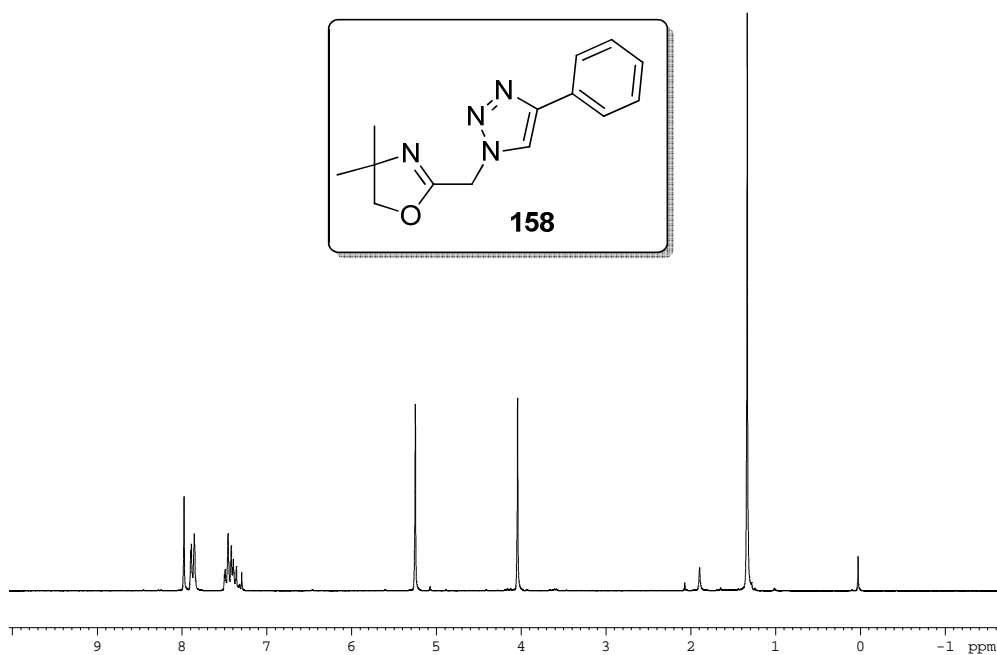
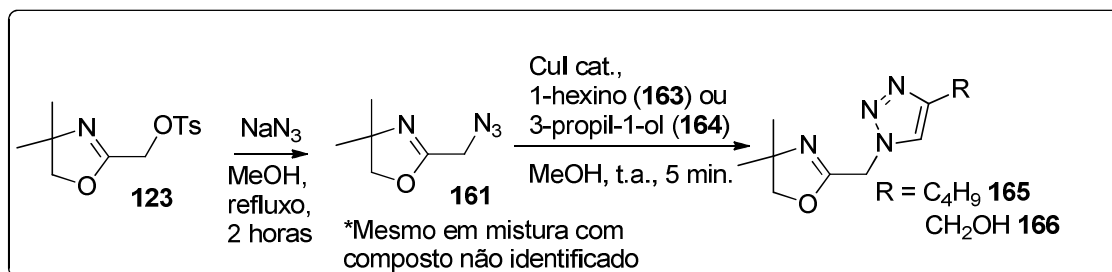


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do composto **158**.

Essa metodologia foi aplicada na obtenção dos derivados do 1-hexino (**163**) e 3-propin-1-ol (**164**) a fim de se obter os 1, 2, 3 triazóis **165** e **166**, porém não foi reprodutiva, sendo detectado sinais dos regioisômeros em ambos os casos (Esquema 38):



Esquema 38. Síntese dos compostos 1, 2, 3 triazóis **165** e **166**.

3.5) Identificação do subproduto da reação entre tosilato **123** e azida de sódio.

Como mencionado no tópico anterior, na obtenção da azida **161** foi notado a formação de um produto roxo, preliminarmente atribuído ao próprio composto **161**. Entretanto novas tentativas de se isolar **161** permitiram caracterizar tal composto como um óleo amarelo em 80% de rendimento, isolado por cromatografia *flash*.

Assim, o subproduto também foi isolado e foi descoberto que era o composto responsável pela coloração do meio reacional. A coloração do composto desconhecido se manteve durante as etapas de permeação pela coluna cromatográfica, concentração em evaporador rotatório e dissolução em uma série de solventes, mostrando estabilidade.

A substância, solúvel em clorofórmio, foi analisada por espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C. Após várias modificações experimentais na aquisição dos espectros de RMN (tempo de relaxação, tempo de aquisição e tamanho de janela espectral), nenhuma informação estrutural relevante foi observada, tendo como resultados das análises espectros inconclusivos (Figura 26).

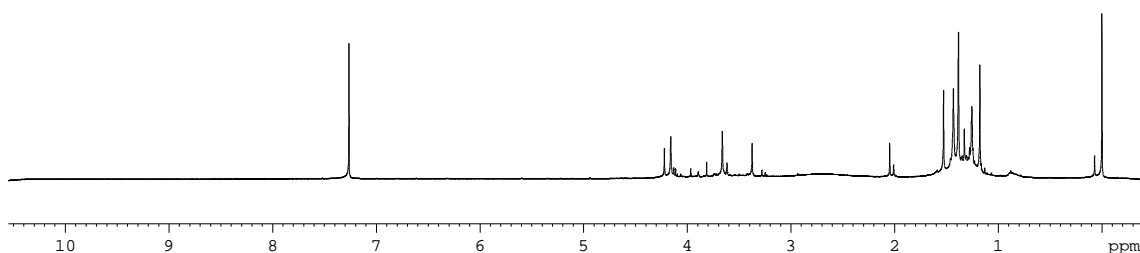


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H do composto desconhecido.

Foi observado um comportamento de mudança de coloração em função da natureza do solvente - solvatocromismo. A solução em metanol apresentou uma coloração azul. Já, a coloração da solução em clorofórmio, ou mesmo a do composto puro, se mostrou roxa. Abaixo segue a figura 27 com duas fotografias de soluções em metanol e clorofórmio da substância:

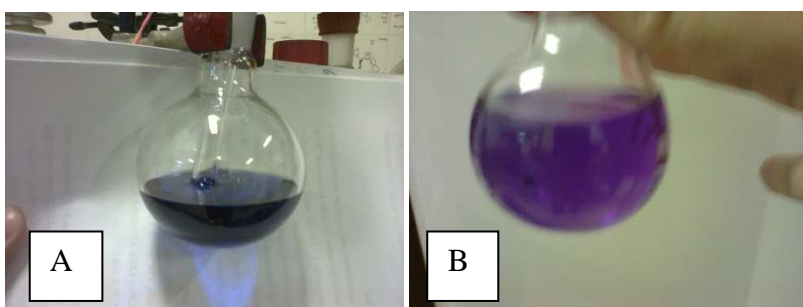


Figura 27. Fotografia de soluções da substância desconhecida em metanol (A) e em clorofórmio (B).

Para estudar o comportamento eletrônico do composto desconhecido foi realizado espectros de absorção no UV-Vis tanto em metanol quanto em clorofórmio (Figura 28). Foi observada uma banda a mais no espectro do composto em metanol em 646 nm. As outras 2 bandas no visível são as mesmas, independente do solvente, uma em 537 e outra em 579 nm:

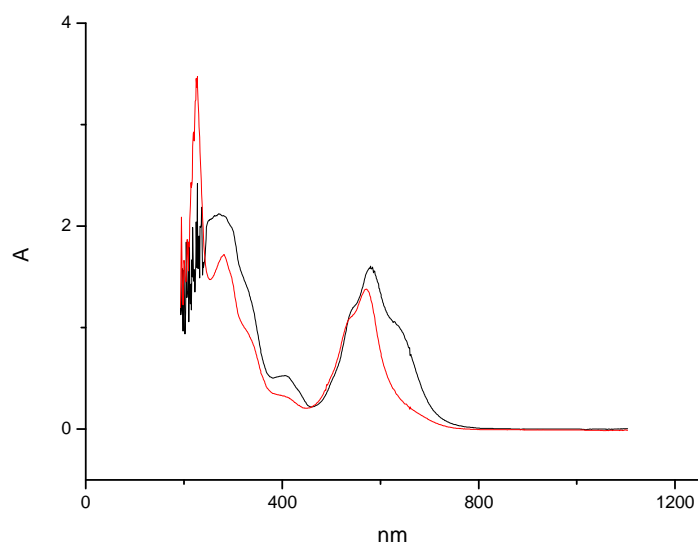


Figura 28. Sobreposição dos espectros de UV-Vis do composto colorido não identificado em metanol (linha preta) e clorofórmio (linha vermelha).

Com os resultados dos espectros de absorção, foram obtidos espectros de emissão, e o comportamento fluorescente foi bem pronunciado. Foi observado um salto energético da ordem de 70 cm^{-1} entre absorção e emissão do composto (Figuras 29 e 30).

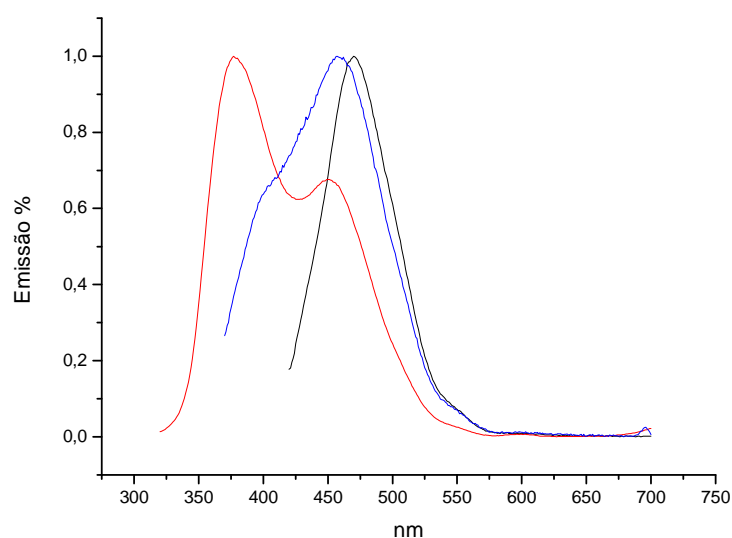


Figura 29. Espectros de emissão do composto colorido não identificado: irradiações em 300, 350 e 400 nm em metanol.

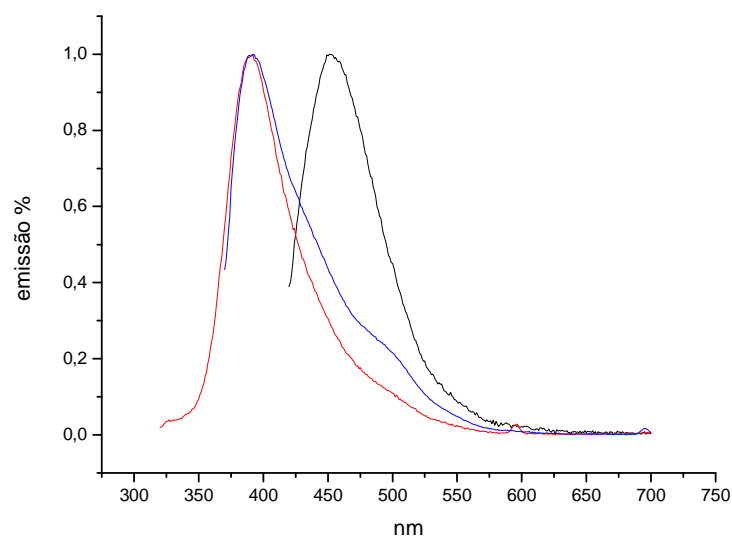


Figura30. Espectros de emissão do composto colorido não identificado: irradiações em 300, 350 e 400 nm em clorofórmio.

A espectroscopia no infravermelho do composto desconhecido também não foi conclusiva do ponto de vista estrutural ou mesmo funcional. A figura 31 abaixo mostra o espectro de infravermelho onde foi possível notar uma baixa resolução e modos vibracionais pouco comuns em composto orgânicos:

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolininas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas

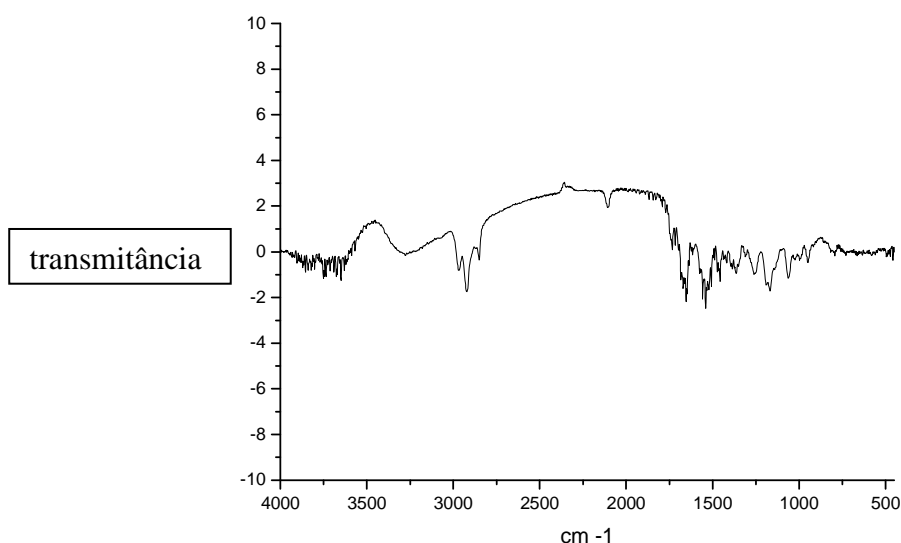
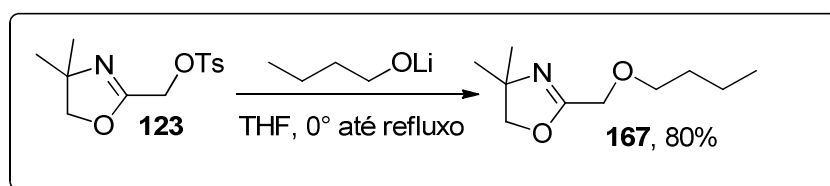


Figura 31. Espectro de infravermelho do composto azul, não identificado.

Esse composto ainda não possui estrutura determinada e outros experimentos como espectrometria de massas e cromatografia de permeação em gel estão sendo providenciados. Também está sendo estudada a utilização desse composto em química de materiais, devido ao seu comportamento luminescente característico.

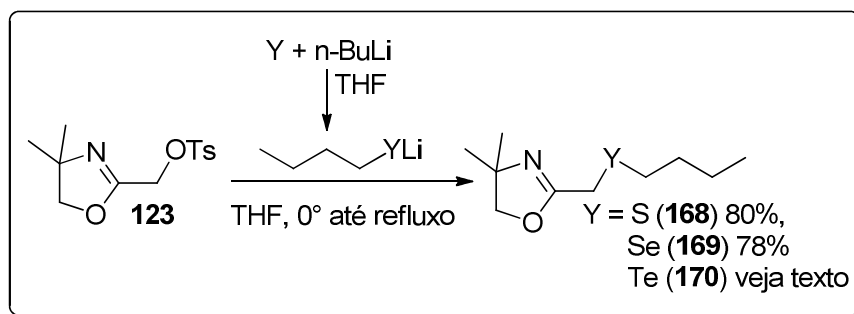
3.6) Síntese da série butil-oxazolinil-calcogenetos.

A série butil-oxazolinil-calcogeneto foi sintetizada utilizando-se nucleófilos do tipo butilcalcogenetos de lítio e o tosilato **123**. Foi realizada a síntese do éter **167**, pela mesma metodologia já apresentada no item 3.1 (Esquema 39Esquema).



Esquema 39. Síntese do éter butil-oxazolinil **167**.

Os derivados contendo enxofre, selênio e telúrio foram sintetizados, também a partir do ânion calcogenobutila. Nesses casos, o nucleófilo foi obtido através da reação entre o calcogênio elementar e *n*-butil lítio (Esquema 40).



Esquema 40. Síntese dos compostos **168**, **169** e **170**:

A obtenção de **167** e dos análogos de enxofre e selênio apresentaram rendimentos bons, como mostrados no esquema 39, e estabilidade após purificação por cromatografia em coluna do tipo *flash*. O derivado de telúrio **170** apresentou problemas na purificação em coluna cromatográfica e o estudo detalhado da degradação será apresentado no item 3.8 dessa tese.

Os compostos **167**, **168**, **169** e **170** foram identificados através das técnicas espectroscópicas de RMN de ^1H e ^{13}C e espectrométricas. A seguir segue a figura 32 com a sobreposição dos espectros de RMN de ^1H , ampliados na região de metilenos dos quatro compostos butil-oxazolinil-calcogenetos. Foram observados, no caso do telureto **170**, alguns sinais de impureza devido à instabilidade já mencionada.

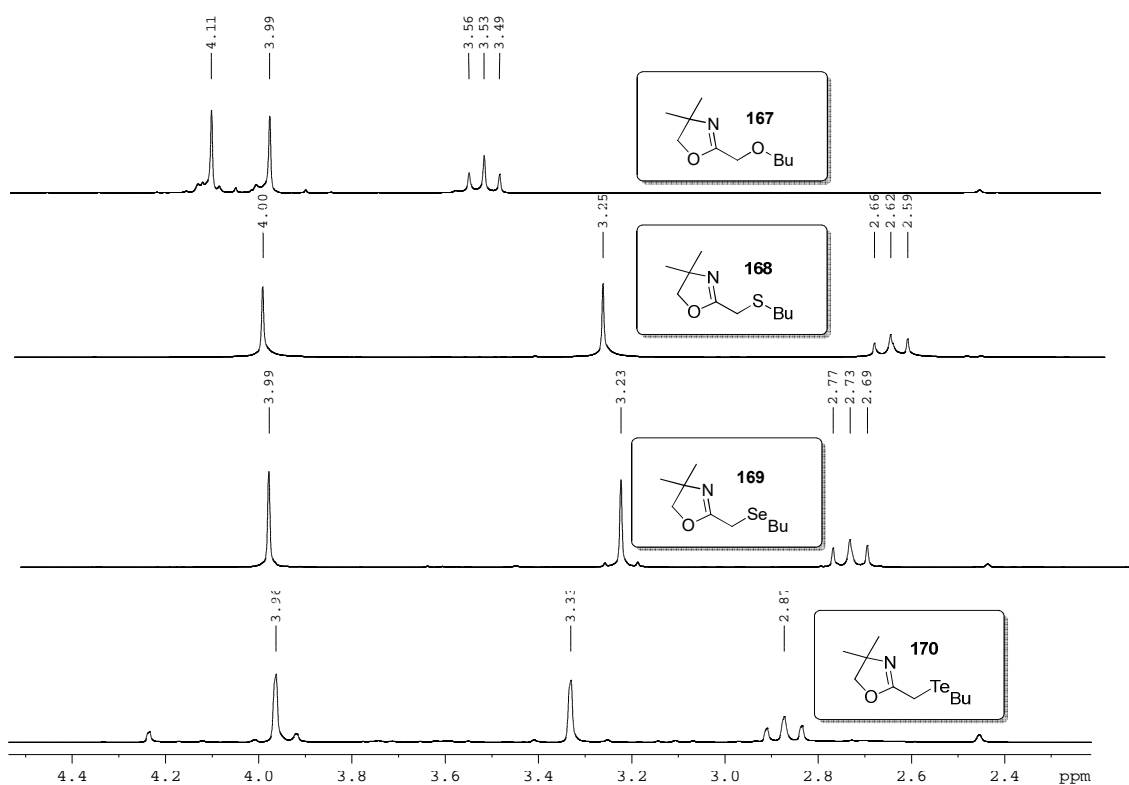


Figura 32. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H ampliados na região de 2,4 a 4,4 ppm dos compostos **167**, **168**, **169** e **170**.

O composto **169** foi analisado por espectroscopia de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$. Foi observado um sinal com deslocamento químico em 210 ppm. O espectro de ^{77}Se acoplado a núcleos de hidrogênio mostram o mesmo sinal em 210 ppm com multiplicidade de um quinteto com constante $J = 13$ Hz, corroborando a estrutura já elucidada (Figura 33).

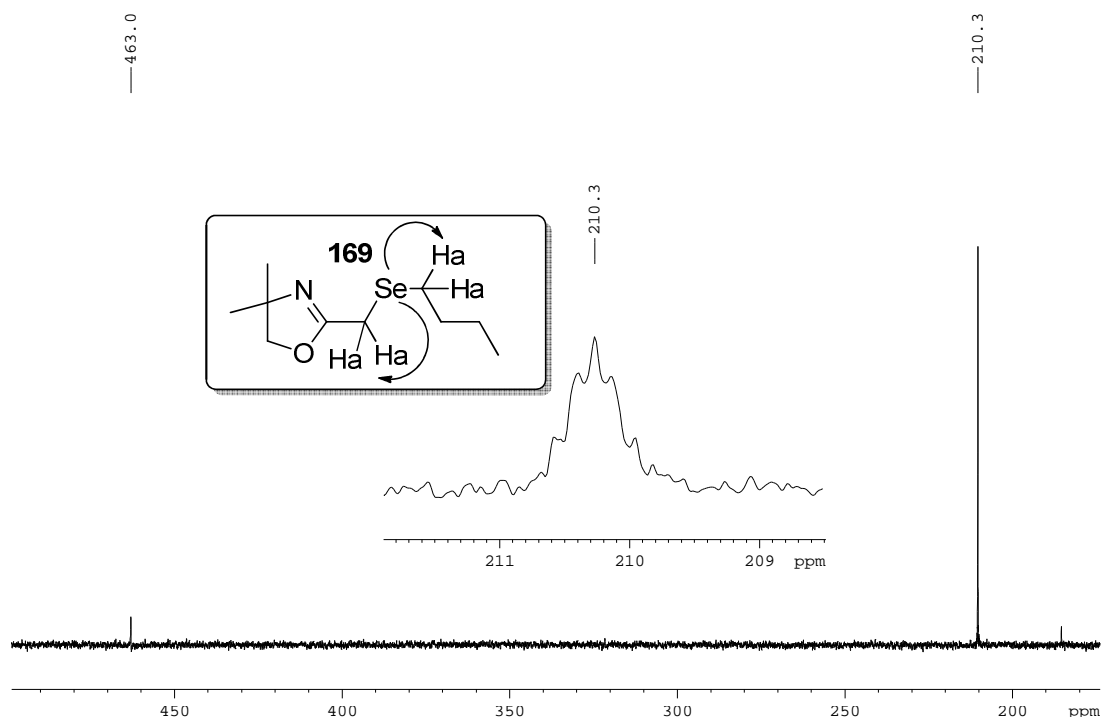


Figura 33. Espectros de RMN de ^{77}Se do composto **169**. Referência disseleneto de difenila (463 ppm). Soluções em CDCl_3 . Temperatura 298K.

O composto **170** de telúrio também foi analisado por espectroscopia de RMN de ^{125}Te . Foi observado um sinal em 387 ppm (Figura 34). Mais informações espectroscópicas e espectrométricas desse composto serão mostradas no item 3.8 dessa tese.

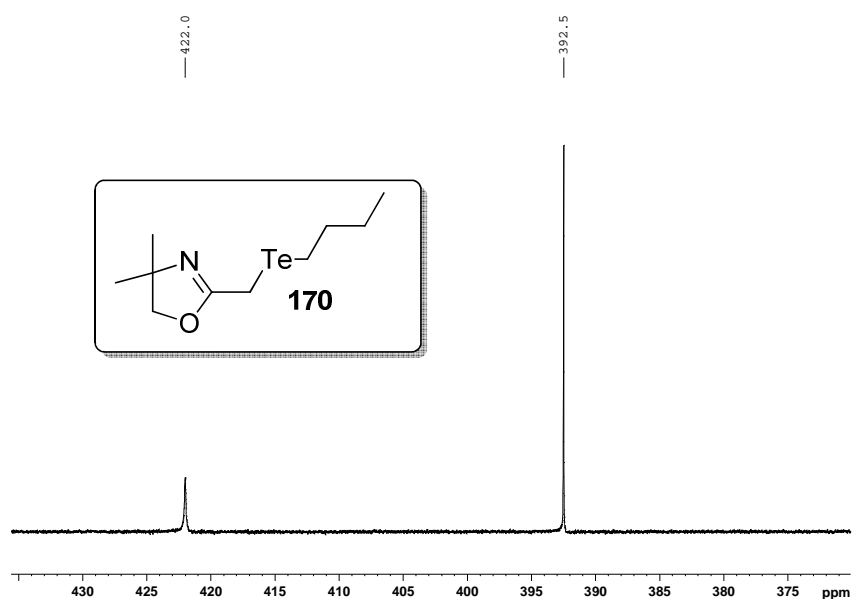
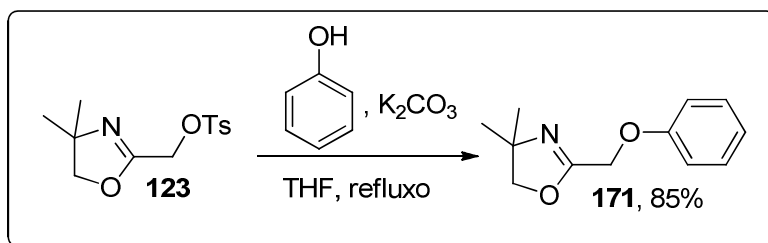


Figura 34. Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **170**. Referência ditelureto de difenila (422 ppm).

3.7) Síntese da série fenil-oxazolinil-calcogeneto.

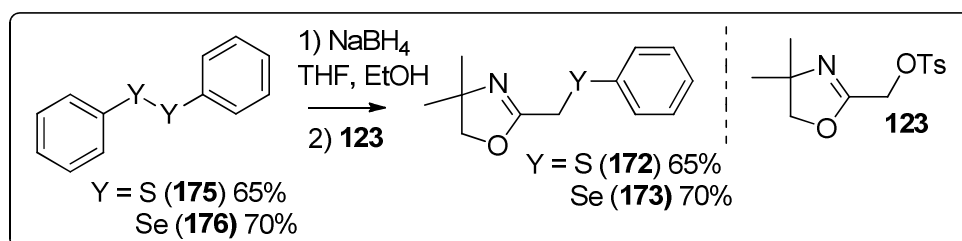
Os compostos fenil-oxazolinil-calcogenetos **171**, **172**, **173** e **174** foram sintetizados com intuito de completar uma série homologa de possíveis ligantes derivados de 2-oxazolininas e também para completar estudos envolvendo degradação de teluretos derivados de sistemas 2-oxazolininas, resultados referentes ao item 3.8 dessa tese.

O éter fenil-oxazolinil foi sintetizado a partir da substituição do tosilato **123** com fenol em meio de K_2CO_3 , e foi obtido **171** em 85% de rendimento após purificação por cromatográfica em coluna (Esquema 41). O composto **171** foi caracterizado por espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C .



Esquema 41. Síntese do fenil-oxazolinil-éter **171**.

Os compostos **172** e **173** foram obtidos através da substituição do tosilato **123** por derivados fenil-tiolatos e fenil-selenolatos de sódio, em THF/EtOH. Esses derivados aniônicos foram gerados *in situ* pela redução dos respectivos dissulfetos (**175**) e disselenetos (**176**) com $NaBH_4$ (Esquema 42).



Esquema 42. Obtenção dos compostos **172** e **173**.

Esses compostos foram isolados via cromatografia em coluna modo *flash* e analisados por espectroscopia de RMN de 1H e ^{13}C , tendo suas estruturas propostas confirmadas (Figura 35).

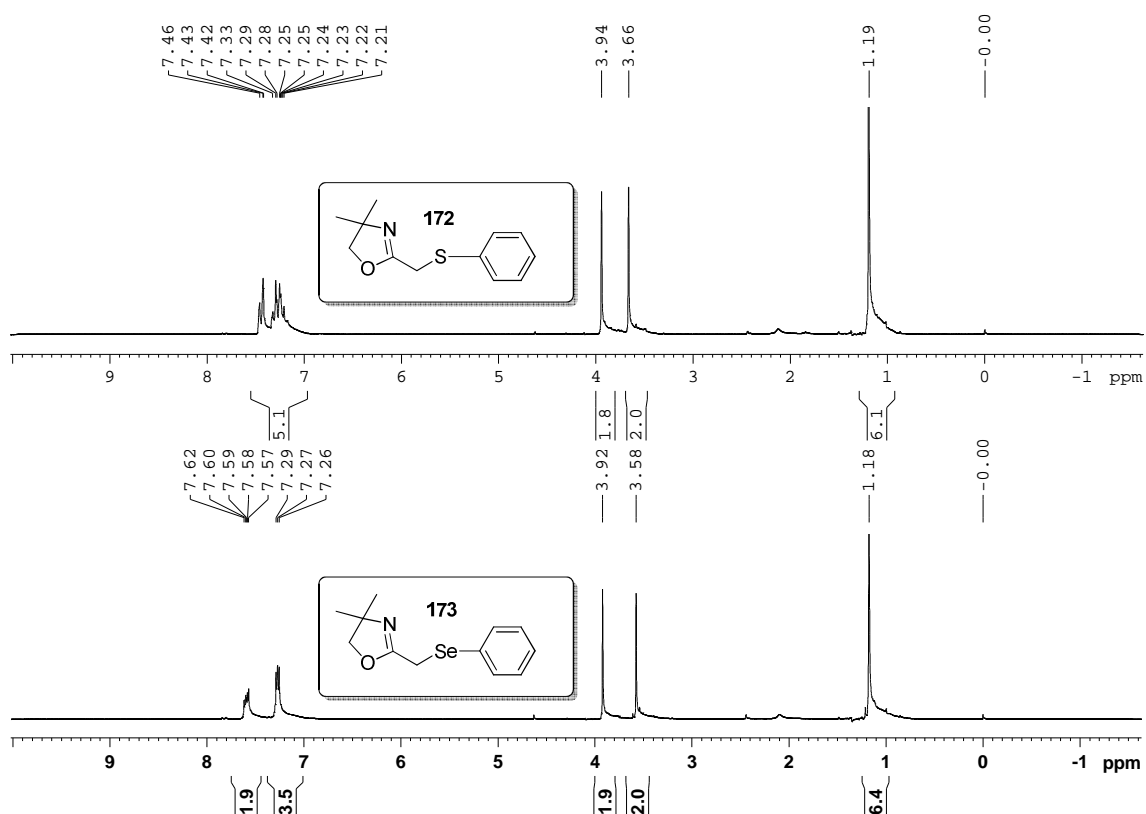


Figura 35. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **172** e **173**:

O derivado de selênio **173** também foi analisado por RMN de ^{77}Se (Figura 36).

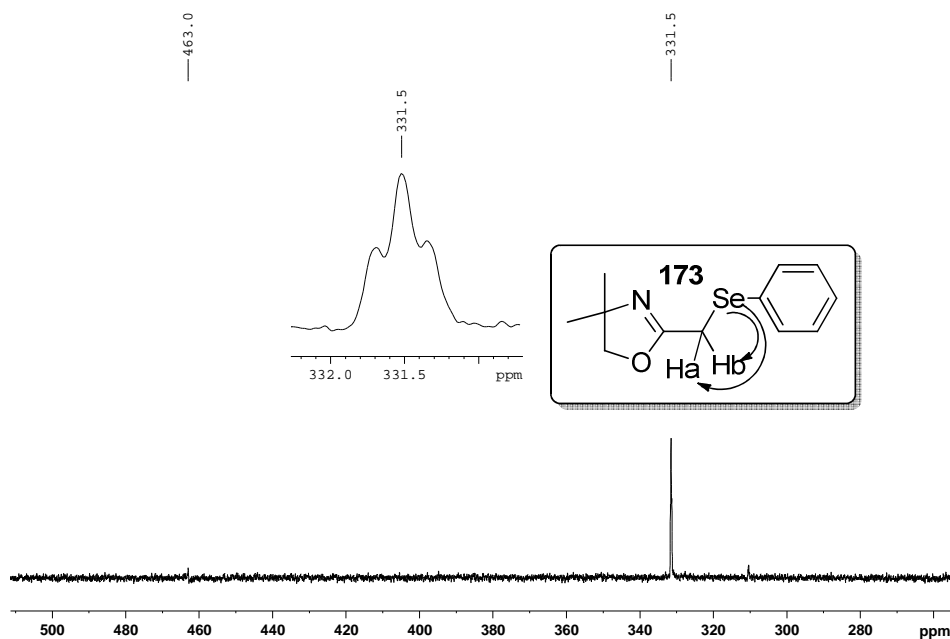
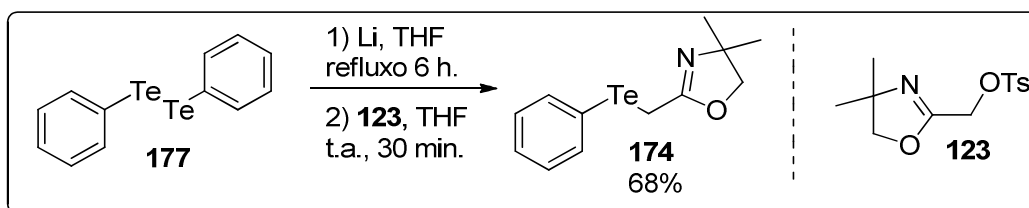


Figura 36. Espectro de RMN de ^{77}Se do composto **173**. Referência disseleneto de difenila (463 ppm). Soluções em CDCl_3 , Temperatura 298K.

No espectro de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ foi observado um tripleto com constante de $J = 13,7$ Hz em 331 ppm.

A tentativa de obtenção do composto **174** a partir da reação de substituição do tosilato **123** pelo ânion fenil-teluroolato de sódio não forneceu o produto esperado, sendo recuperado o ditelureto **177**.

O composto **174** foi obtido pela redução do ditelureto de difenila (**177**) com lítio metálico, seguido da adição do tosilato **123** (Esquema 43).



Esquema 43. Síntese do telureto **174**.

O telureto **174** foi identificado e caracterizado por espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C . No espectro de RMN de ^1H foram observados dois simpletos. Um em 3,60 ppm e outro em 3,98 ppm, ambos referentes a hidrogênios metilênicos.

No espectro de RMN de ^{13}C , além dos sinais característicos do sistema 2-oxazolina, e dos sinais de carbonos aromáticos, foi observado um sinal em 0,1 ppm o que reforçou a caracterização do composto **174**. Esse sinal é referente ao carbono conectado ao átomo de telúrio (Figura 37). Discussões mais aprofundadas sobre a síntese e caracterização do composto **174** encontram-se no item 3.8.

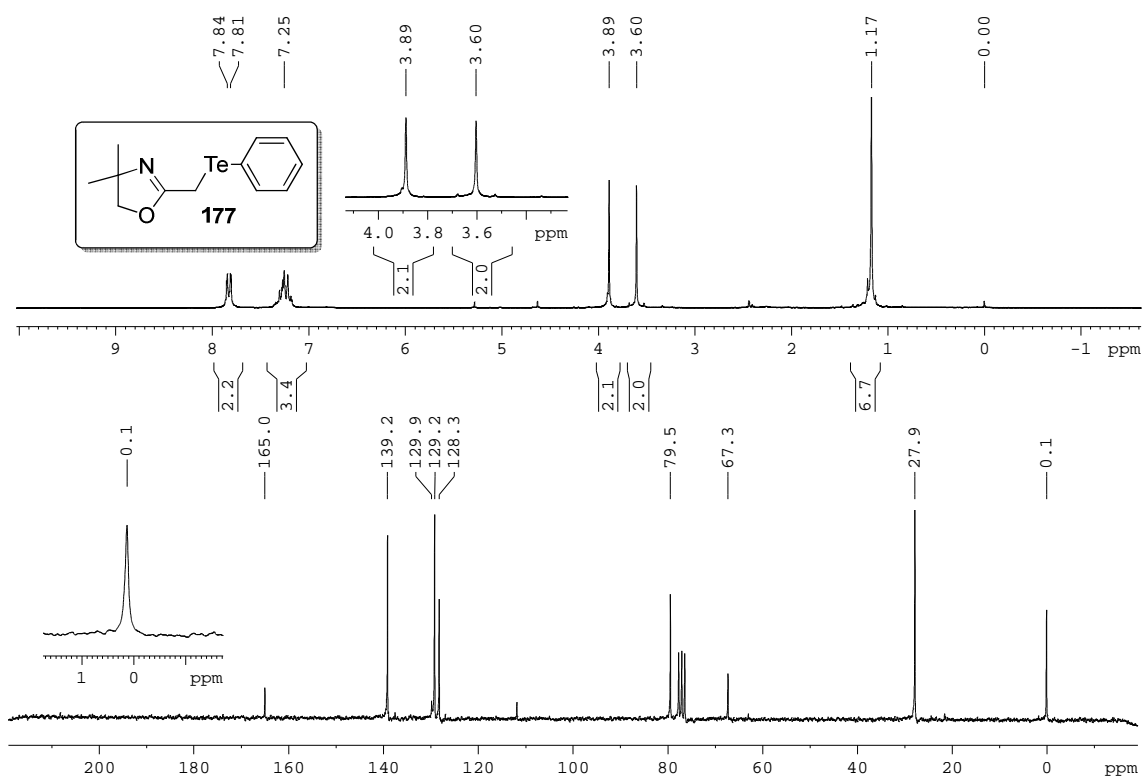


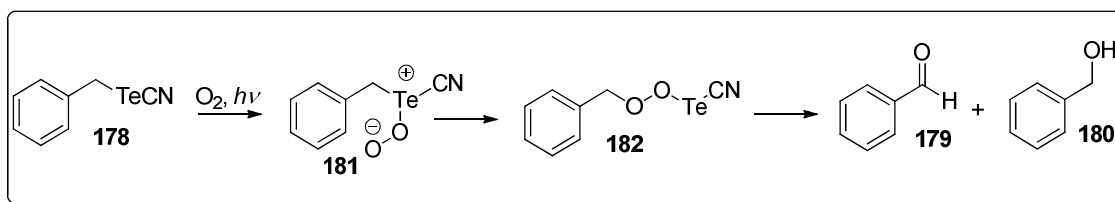
Figura 37. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **177**.

3.8) Estudo de degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas.

A química de compostos contendo ligação carbono-telúrio tem adquirido importância nos últimos anos. O desenvolvimento de novos métodos para incorporação e remoção de átomos de telúrio na cadeia carbônica possibilitou aos químicos, novas ferramentas sintéticas^[74-76].

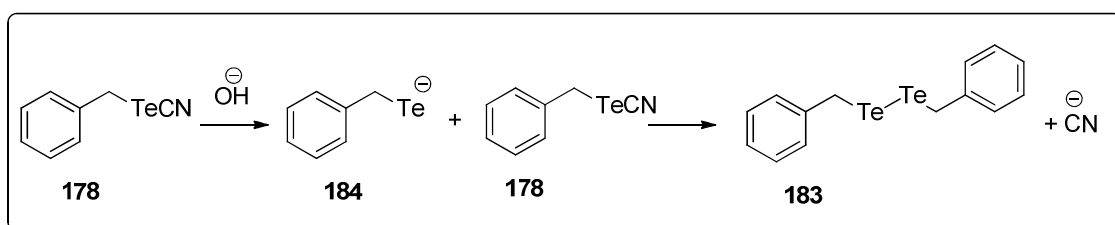
Apesar de alguns compostos orgânicos de telúrio apresentarem instabilidade em condições oxidantes e/ou na presença de luz, poucos grupos de pesquisa se dedicaram aos estudos de degradação, ao longo dos anos.

Nos anos 70, Cava e colaboradores estudaram a oxidação de teluretos e selenetos benzílicos. Os estudos foram iniciados com o benzil-ciano-telureto (**178**) e foi observado que esses compostos, em contato com oxigênio e luz, degradavam formando benzaldeído (**179**) e álcool benzílico (**180**) como principais produtos (Esquema 44)^[77].



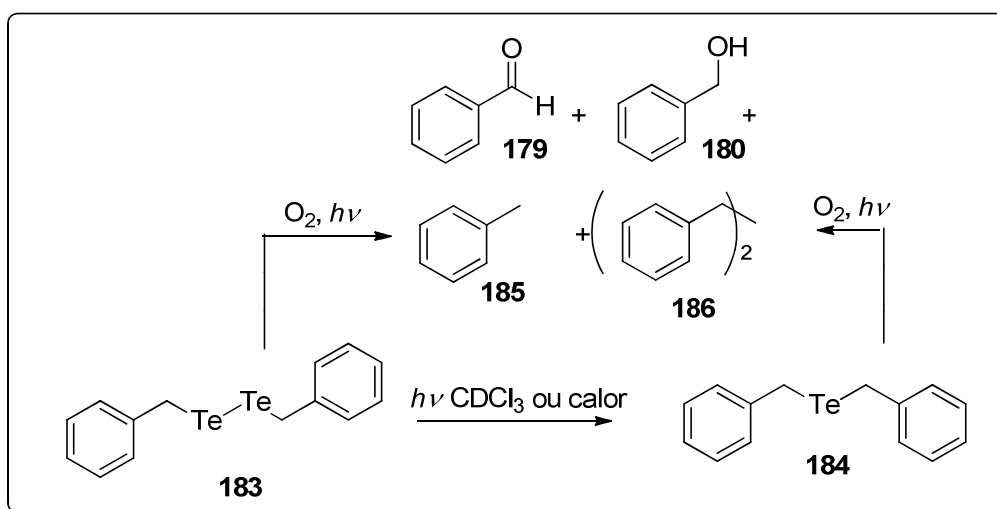
Esquema 44. Degradação de benzil-ciano-telureto (**178**).

O trabalho foi estendido para estudos de degradação em meio alcalino, e foi observada a formação do ditelureto de dibenzila (**183**) como único produto de degradação, mesmo que em baixos rendimentos, 29% (Esquema 45).



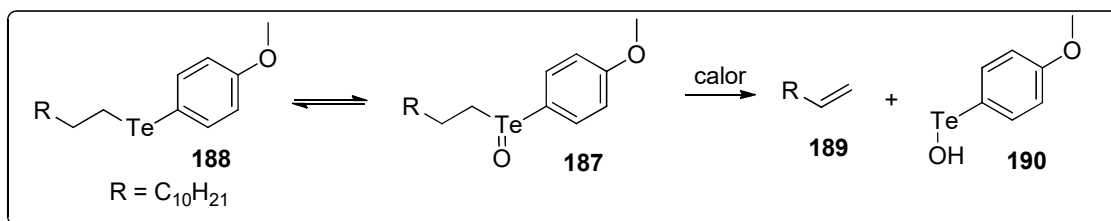
Esquema 45. Degradação de **178** em meio alcalino.

Os estudos envolvendo a degradação do composto **183** foram realizados, e mostraram que a perda do átomo de telúrio ocorreu tanto na presença de oxigênio quanto sob aquecimento^[78] (Esquema 46).



Esquema 46. Degradação do composto **183**.

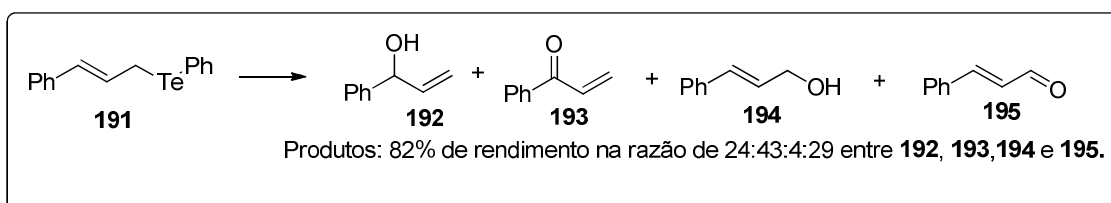
Cava e colaboradores^[79] também estudaram a degradação de alquil-benzil-teluretos e observaram a formação do teluróxido **187** como intermediário no processo de degradação. O mecanismo proposto explicou a formação de alquenos correspondentes, através de um mecanismo de β -eliminação (Esquema 47).



Esquema 47. Degradação do teluróxido **187**.

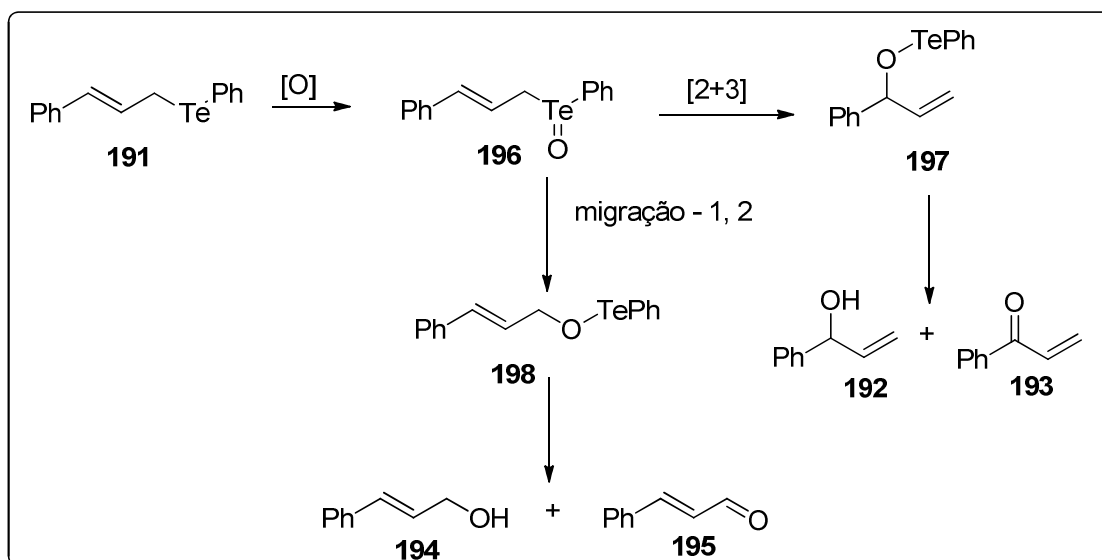
Uemura^[80] e colaboradores estudaram a oxidação de alil-benzil-teluretos. A variação do oxidante alterou a proporção dos produtos formados, os resultados foram semelhantes aos já apresentados acima.

Os resultados obtidos a partir da oxidação do composto **191** com oxigênio são mostrados (Esquema 48).



Esquema 48. Degradação do telureto alílico **191**.

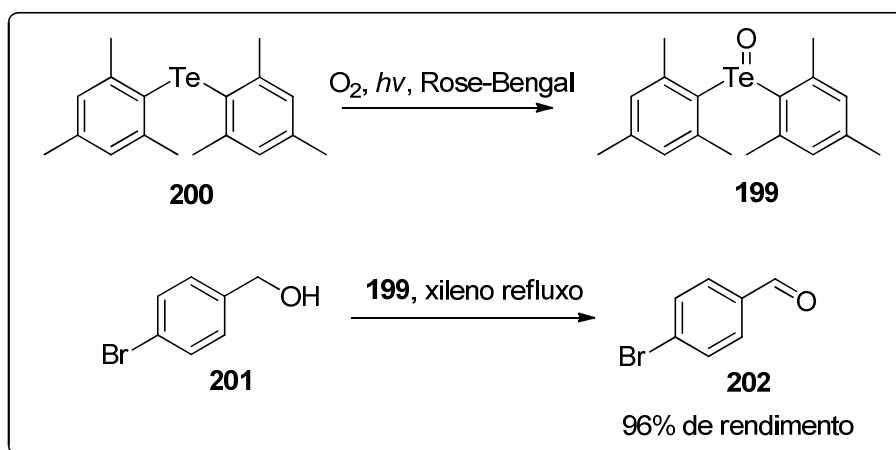
Os autores propuseram dois mecanismos de rearranjo sigmatrópicos simultâneos, a partir do teluróxido **196**, para explicação dos produtos formados: um rearranjo do tipo [2+3] formando **197**, que dava origem a **192** e **193**; e uma migração do tipo 1, 2 oxigênio-telúrio formando **198**, que formava **194** e **195** (Esquema 49).



Esquema 49. Mecanismo de degradação de **191** proposto por Uemura e colaboradores.

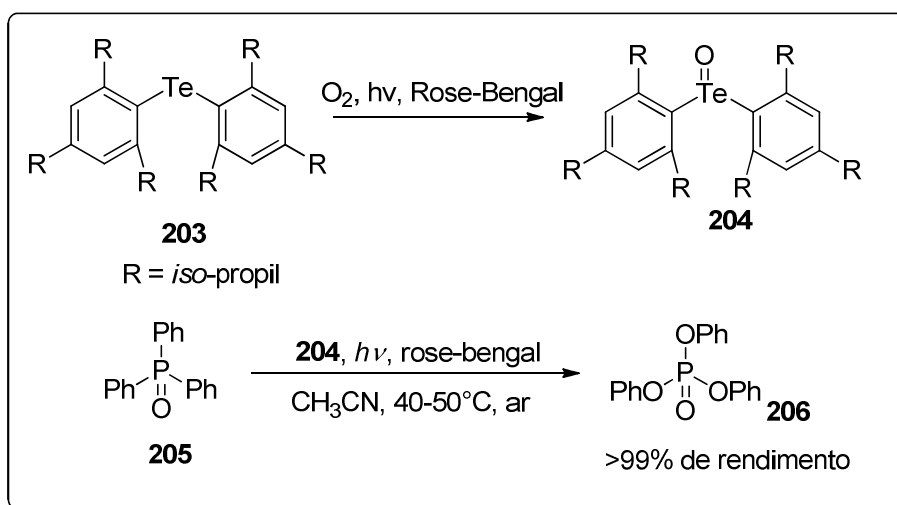
Ferreira e colaboradores^[81] estudaram a degradação de aril-benzil-teluretos. Os autores observaram que apenas a ligação Te-C benzílico era quebrada na degradação por oxidação atmosférica e esse comportamento se aplicava a uma classe de substratos maiores do que a explorada por Cava.

Ando^[82] e colaboradores estudaram a reação entre teluretos de di-arila e oxigênio, com luz branca e rose-bengal como foto-sensibilizador. Os autores observaram formação do teluróxido **199**. Esse composto foi utilizado como catalisador na reação de oxidação de uma série de alcoóis e os produtos oxidados correspondentes foram obtidos em rendimentos de até 92% (Esquema 50).



Esquema 50. Oxidação do telureto **200** e aplicação na oxidação do álcool **201**.

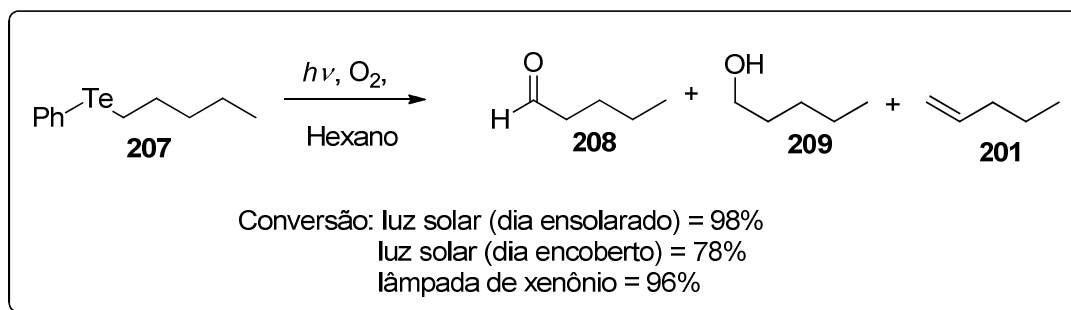
Em 2009, teluróxidos de diarila foram utilizados como oxidantes na obtenção de trifetil-fosfitos. Os autores propuseram que teluretos de di-arila oxidavam pela presença de oxigênio singlete. O teluróxido formado agia como oxidante de fosfitos, na obtenção de ésteres fosfitos, em rendimentos de até >99% (Esquema 51)^[83].



Esquema 51. Oxidação do fosfinito **205**.

No mesmo ano^[84], pesquisadores estudaram a oxidação de aril-álquil teluretos em atmosfera de oxigênio sob de luz solar. Foi observado que o produto majoritário de todos os substratos estudados eram os aldeídos correspondentes da porção alquila do substrato. Entretanto os alcoóis e os alcenos correspondentes também foram detectados.

Foi observado também que a mudança da fonte de luz não alterava o rendimento ou o mecanismo da reação, tendo sido comparado luz do sol e luz de uma lâmpada de xenônio de 500W com filtro UV-33 (Esquema 52).



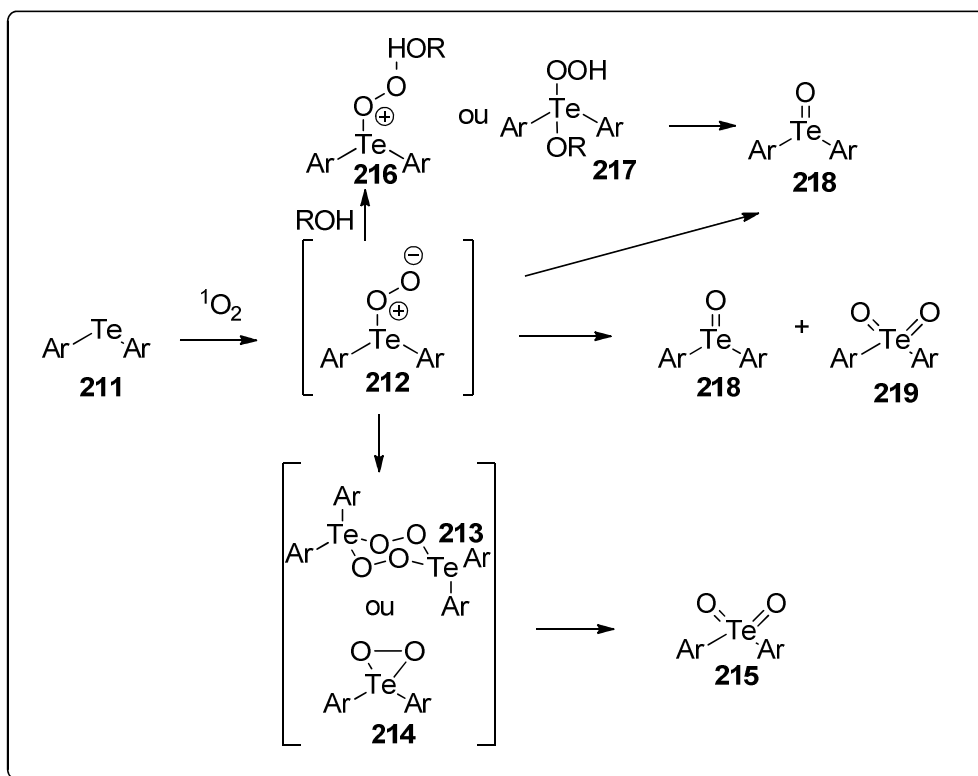
Esquema 52. Degradação do telureto **207** tendo luz solar como fonte de luz.

Oba e colaboradores^[85] estudaram a foto-degradação de teluretos de diarila, com ar atmosférico como oxidante, variando a natureza do foto-sensibilizador. Foram detectados como principais produtos os respectivos teluróxidos e teluranas, em conversões de até >99%.

A transformação também foi realizada na presença de β -caroteno, um inibidor de radicais livres. Foi observado que nessas condições a oxidação não ocorria, o que permitiu que os autores concluíssem que o mecanismo da foto-oxidação dependia da formação de radicais livres. Foram realizados cálculos de densidade de carga das espécies formadas, e juntamente com outros experimentos foi proposto um mecanismo para essa degradação.

No mecanismo proposto, o oxigênio singlete oxidou o telureto **211** ao perteluróxido **212**. Esse intermediário formou as espécies **213** e **214**, que deram origem à telurana **215**.

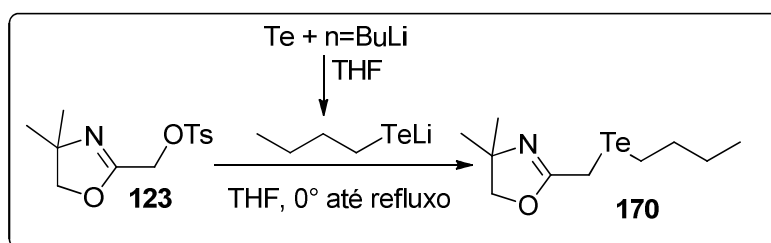
Na outra rota, o perteluróxido **212** foi transformado nas espécies **216** ou **217** em meio prótico. Esses intermediários geraram o teluróxido **218** (Esquema 53).



Esquema 53. Mecanismo de degradação do composto **211** proposto por Oba.

3.8.1) Observação da degradação do telureto **170**:

O telureto **170** foi obtido em duas etapas: a primeira foi a obtenção do nucleófilo butil-teluroolato de lítio, através da adição de *n*-BuLi e telúrio elementar; seguindo da adição de uma solução de tosil-oxazolina **123** em THF anidro (Esquema 54).



Esquema 54. Síntese do telureto **170**.

Após a purificação, realizada em coluna cromatográfica *flash*, foi observada a formação de um pó branco nos frascos que continham o composto **170**. Após alguns minutos foi notado que o composto **170** havia sido totalmente degradado.

A síntese de **170** foi realizada novamente com maiores cuidados para evitar o contato da amostra com luz e de oxigênio, e então foi possível isolar e identificar **170** por espectroscopia de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{125}Te além de espectrometria de massas de alta resolução (Figuras 38, 39, 40 e 41).

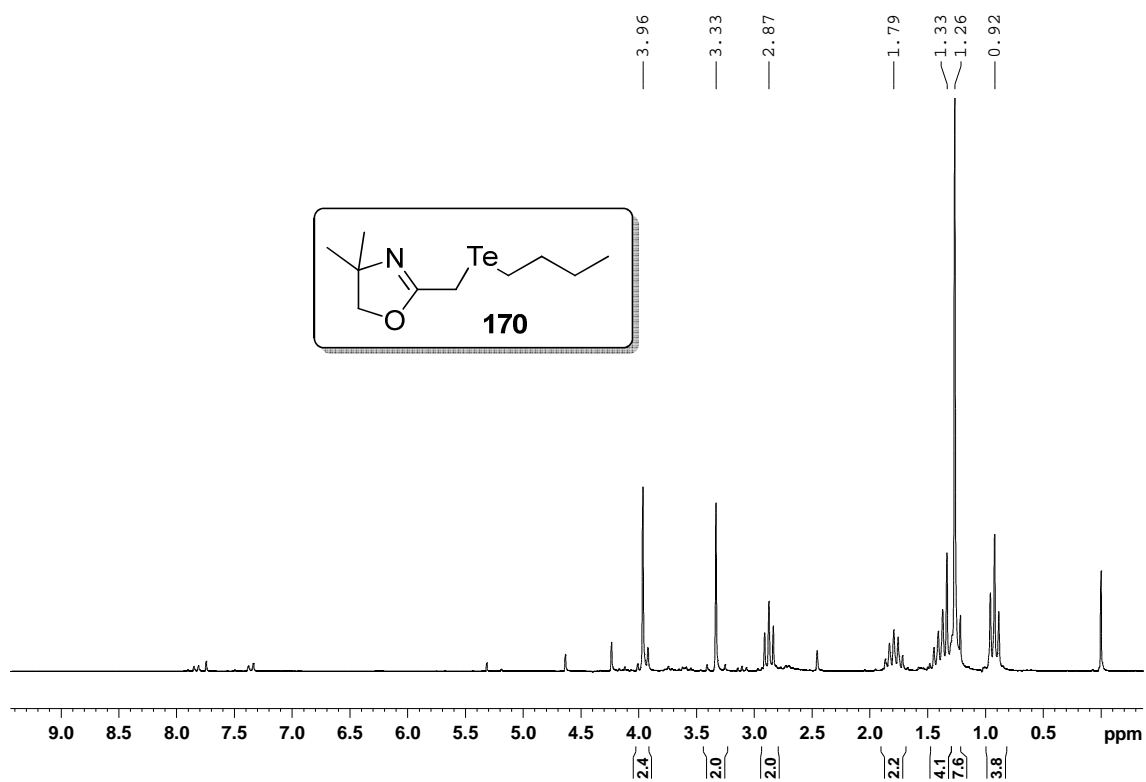


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H de **170**.

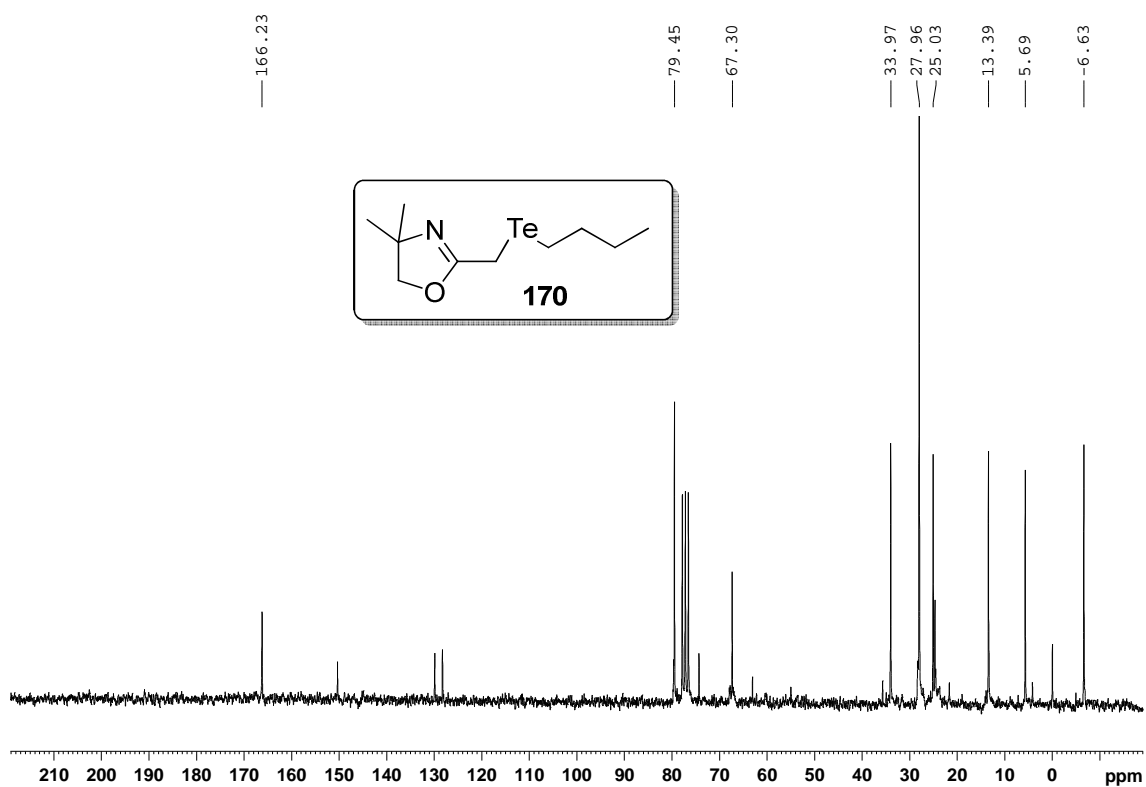


Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **170**.

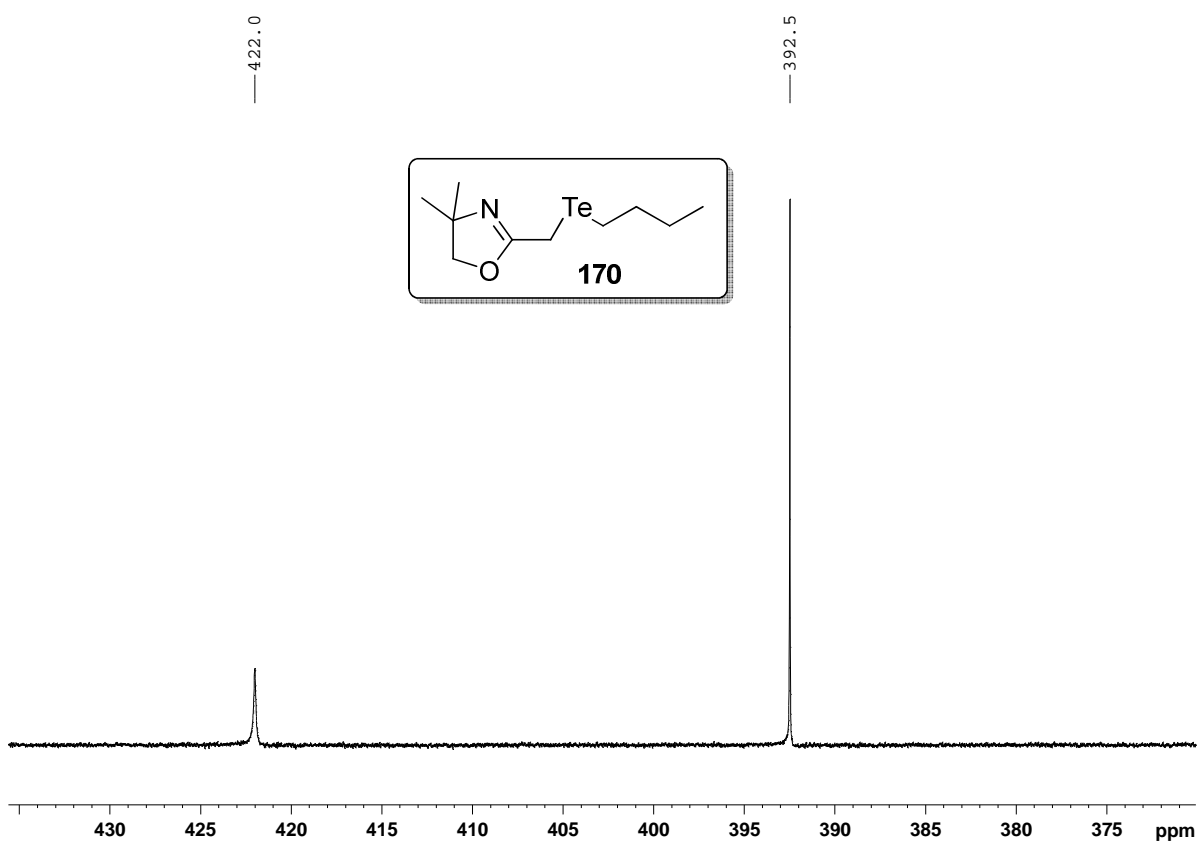


Figura 40. Espectro de RMN de ^{125}Te do composto **170**. Referência ditelureto de difenila em 422 ppm.

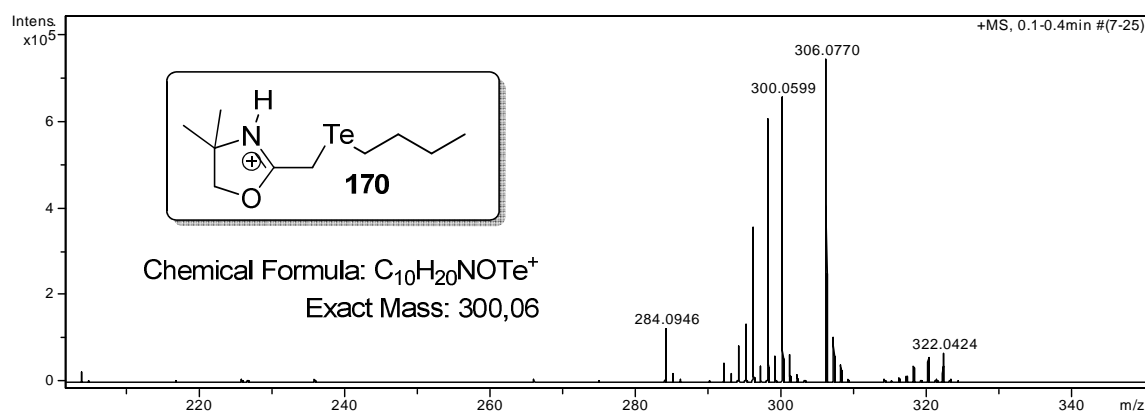


Figura 41. Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI+ full scan) do composto **170** [M+1].

Apesar desses cuidados tomados, foi possível observar alguns sinais de impureza principalmente nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , o que indicava que o composto **170** possuía alta instabilidade, sendo que os cuidados tomados ainda não foram suficientes.

Para que pudesse ser entendido melhor o fenômeno de degradação desse composto foram analisadas as condições de degradação. A degradação de teluretos mais elaborados como **170** ainda não haviam sido reportados.

O primeiro teste de degradação que foi realizado foi a exposição da amostra à luz de uma lâmpada de vapor de mercúrio, em atmosfera ambiente, no próprio tubo de RMN. A cada intervalo de 20 minutos foram adquiridos espectros de RMN de ^1H e ^{125}Te (Figura 42).

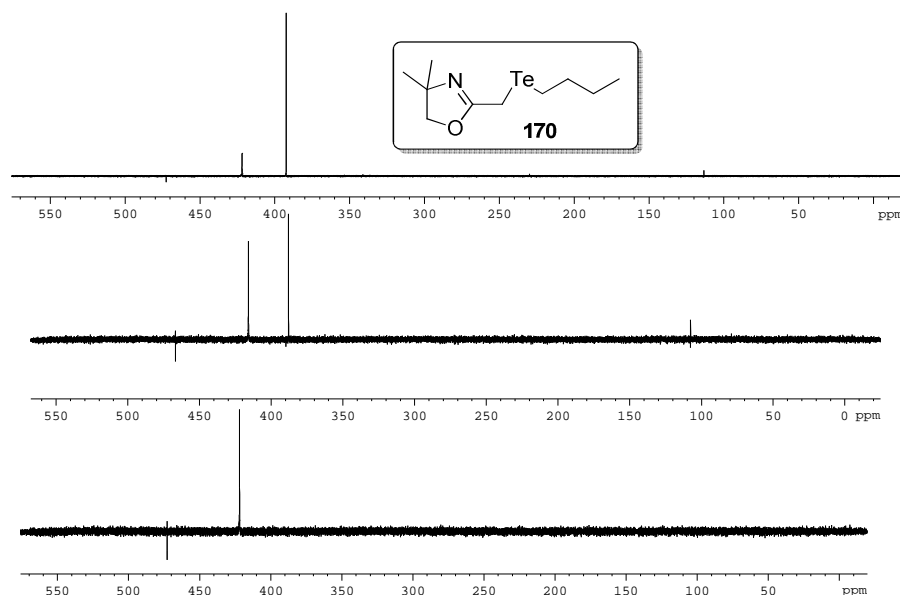
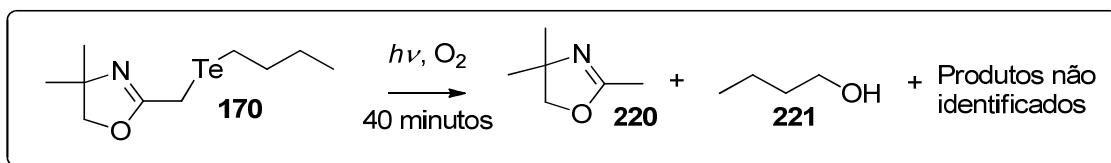


Figura 42. Sobreposição dos espectros de RMN de ^{125}Te da indução da foto-degradação do composto **170**. A tempo zero, B com 20 minutos de irradiação, e C com 40 minutos.

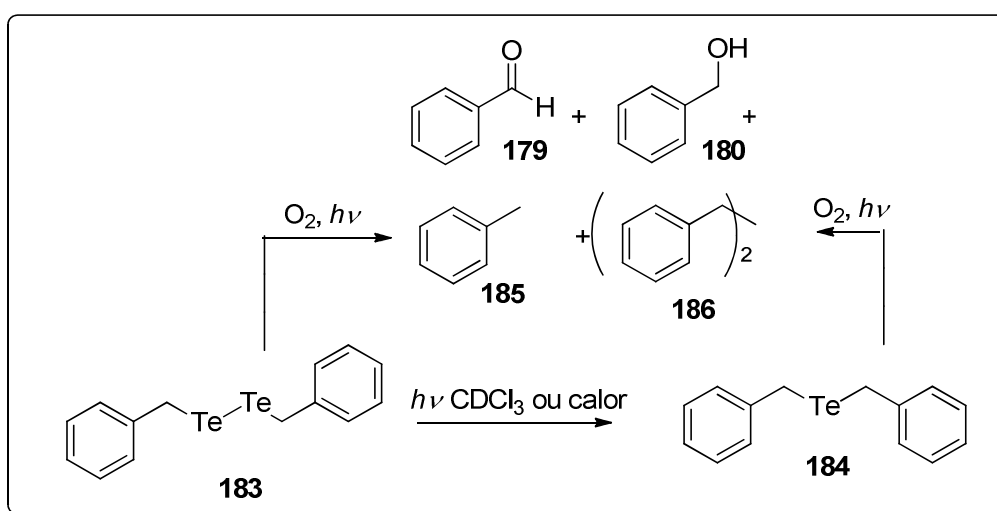
No espectro A, o sinal em 387 ppm apareceu com alta intensidade, quando comparado a referência ditelureto de difenila, em 422 ppm. Após 20 minutos de irradiação, foi adquirido o espectro B e foi notada uma queda da concentração do composto **170**. Após mais 20 minutos de irradiação não foi detectado sinal de telúrio do composto **170**, indicando que o processo de degradação havia acabado.

Ao final, a amostra que era uma solução vermelha, adquiriu aspecto de uma suspensão incolor com grande quantidade de sólido branco. Após a decantação do sólido, foi analisado o sobrenadante da solução por cromatografia em fase gasosa, com detecção de chama (GC-FID). Por comparação dos tempos de retenção dos picos com padrões foi possível identificar 2 compostos: álcool n-butílico (**220**) e 2, 4, 4-trimetil-2-oxazolina (**221**) (Esquema 55).



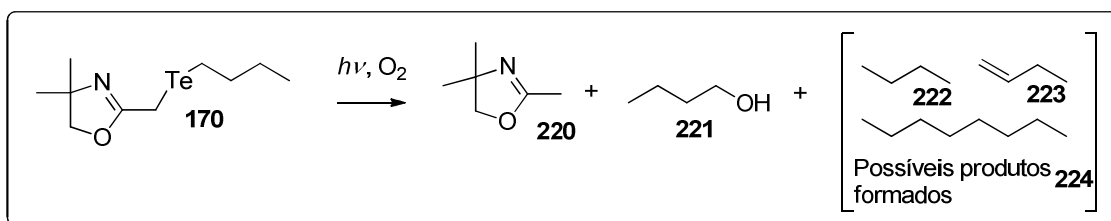
Esquema 55. Foto-degradação do telureto **170**.

Como mencionado anteriormente, a degradação de benzil-teluretos em meio foto-oxidativo geram misturas complexas, compostas por álcool benzílico (**180**) e benzaldeído (**179**), assim como o tolueno e o respectivo dímero (Esquema 56).



Esquema 56. Foto-degradação do ditelureto de dibenzila.

O esquema 57 abaixo mostra os possíveis compostos voláteis que seriam formados na degradação de **170**, caso o mecanismo fosse o mesmo.

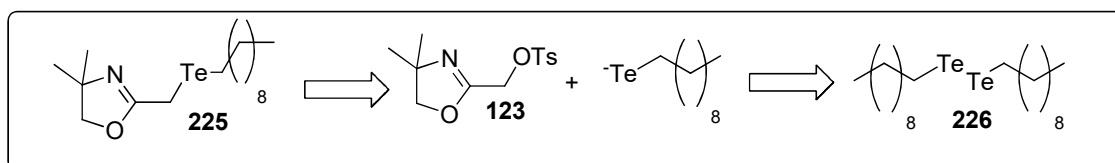


Esquema 57. Possíveis produtos de degradação do telureto **170**, segundo o modelo da literatura, e os já identificados **220** e **221**.

Para contornar esse problema, foi proposta a síntese de análogos com cadeias alifáticas maiores. O composto escolhido foi com cadeia derivada do decano, o qual seria mais fácil detectar os subprodutos, pelos métodos utilizados.

3.8.2) Síntese do n-decil-2-oxazolinil-telureto (225).

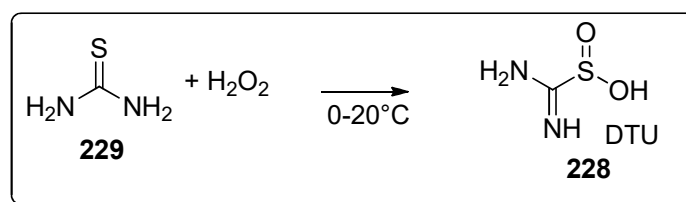
O primeiro passo foi a análise retrossintética para formação do composto **225**, a partir da substituição do tosilato **123**, com nucleófilo telurolato de decila. O telurolato de decila poderi ser obtido pela de redução do ditelureto de didecila **226** (Esquema 58).



Esquema 58. Proposta retrossintética para formação de **225**.

Para obtenção de **226**, que não é comercial, foi utilizada como estratégia a redução de telúrio elementar à ditelureto de sódio seguida de alquilação com brometo de decila (**227**).

A redução do telúrio, dentre tantos métodos, pode ser realizada com dióxido de tiouréia – DTU- **229**, em meio básico bifásico com catálise de transferência de fase. Esse redutor DTU por sua vez, foi obtido pela reação entre peróxido de hidrogênio e tiouréia^[86] (**229**) (Esquema 59).



Esquema 59. Síntese do dióxido de tiouréia (**229**).

A figura 43 abaixo mostra a análise retrossintética completa.

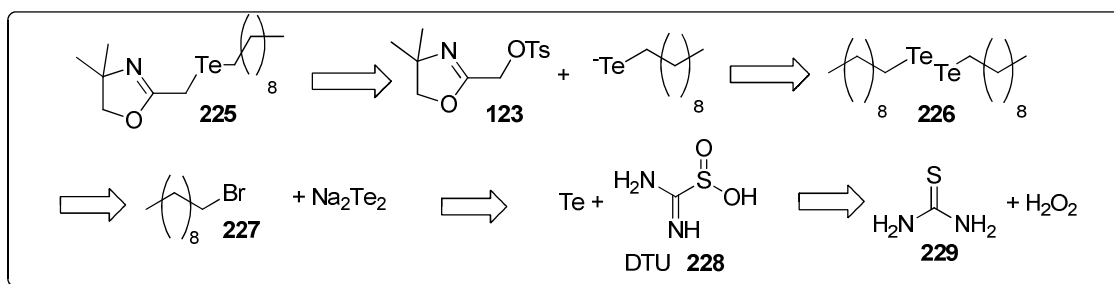
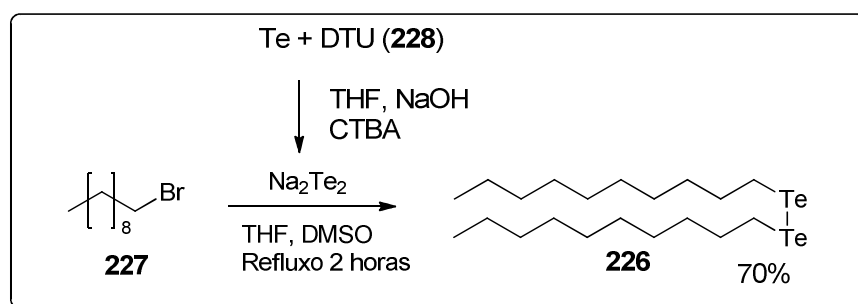


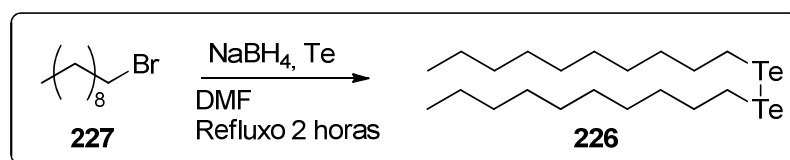
Figura 43. Análise retrossintética completa para formação do composto **225**.

A redução do telúrio elementar com DTU (**228**) forneceu o Na_2Te_2 em solução. Esse foi alquilado com brometo de decila (**227**), com conversão de 70% determinada por espectroscopia de RMN de ^1H . Os resultados preliminares mostraram que restava material de partida **227** e a separação desses compostos não foi possível por cromatografia (Esquema 60).



Esquema 60. Síntese do ditelureto de didecila (**226**) a partir da redução de Te elementar com DTU (**228**).

Diante dessa observação, foi feita uma alteração da metodologia de redução do telúrio elementar. A obtenção do Na_2Te_2 ocorreu pela redução de telúrio com hidreto de boro e sódio (NaBH_4) em DMF sob refluxo^[87], por duas horas (Esquema 61).



Esquema 61. Síntese do ditelureto **226** a partir da redução de telúrio com NaBH_4 .

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , mostrados na figura 44 abaixo confirmaram a estrutura do composto **226**, obtido em 90% de rendimento sem necessidade de purificação:

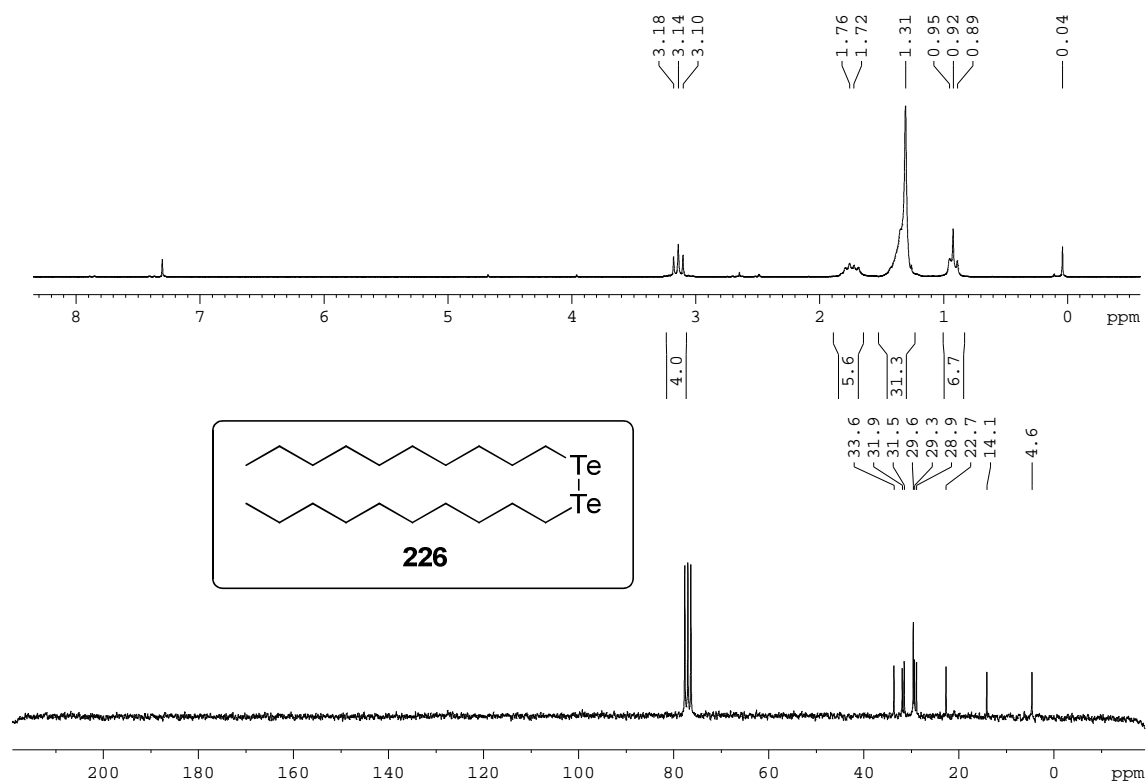
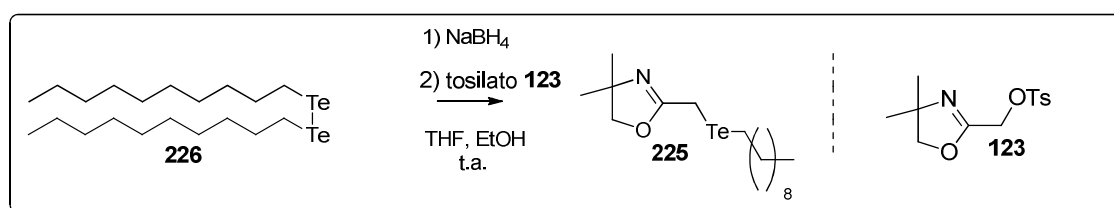


Figura 44. Sobreposição dos espectros de RMN de ^1H (acima) e ^{13}C (abaixo) de **226**.

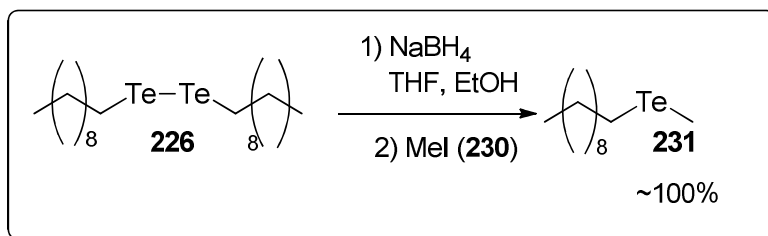
A etapa seguinte foi a redução seguida de alquilação com o tosilato **123**. Para redução do ditelureto **226** foi utilizado NaBH_4 como redutor (Esquema 62).



Esquema 62. Tentativa de obtenção do telureto **225** a partir da redução de **226** com NaBH_4 .

Essa metodologia não formou o produto de alquilação do telurolato, sendo recuperado todo o material ditelureto **226** e nenhum derivado de 2-oxazolina.

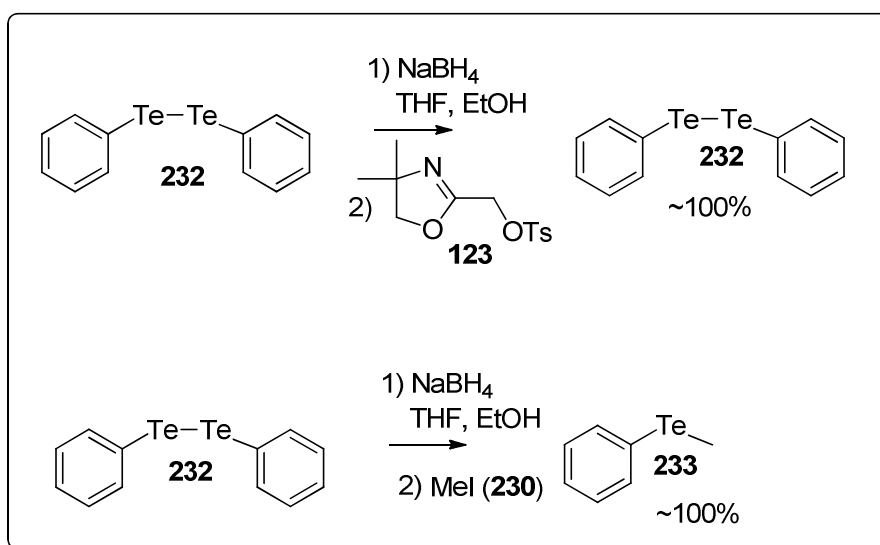
Para melhor entendimento dessa reação, foi trocado o agente alquilante para iodeto de metila (**230**). Nesse caso, a reação forneceu decil-metil-telureto (**231**) em 99% de rendimento, o que mostrou que havia uma diferença de reatividade entre o iodeto de alquila **230** e o tosilado **123** (Esquema 63).



Esquema 63. Síntese do decil-metil-telureto (**231**).

A obtenção do telureto **231** mostrou que a reação seguiu um mecanismo diferente do que a reação com o tosilato **123**. Isso se deve pelo intermediário formado entre o telurolato correspondente e o hidreto de boro e sódio ser redutor o suficiente para transformar **123** em **117**.

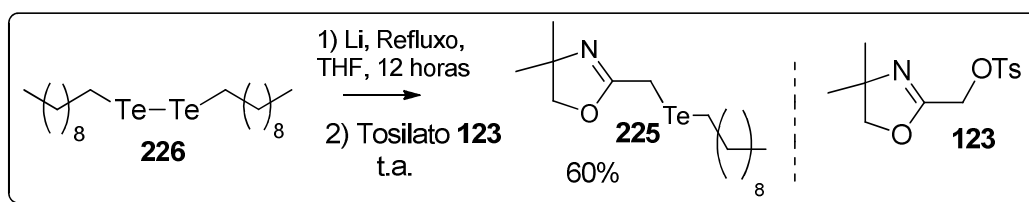
Para complementar os estudos dessa reação, o mesmo teste foi realizado com ditelureto de difenila (**232**). A alquilação com iodeto de metila (**230**) forneceu com rendimento maior que 99% o produto **233**. Entretanto, a reação com o tosilato **123** resultou na recuperação de 100% do material de partida **232** (Esquema 64):



Esquema 64. Obtenção do fenil-metil-telureto (**233**) e não obtenção do equivalente 2-oxazolina.

O derivado decil-oxazolinil telureto **225** foi obtido em 60% de rendimento pela redução do ditelureto **226** com lítio metálico, seguido da adição da solução de tosilato **123**. O produto foi isolado e purificado por cromatografia *flash*, com todos os cuidados experimentais para evitar contato do produto com luz e oxigênio.

O produto foi caracterizado por espectrometria de RMN de ^1H e ^{13}C , além de espectroscopia de massas (Esquema 65).



Esquema 65. Obtenção do telureto **225**.

Segue a figura 45 com os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C obtidos do composto **225**:

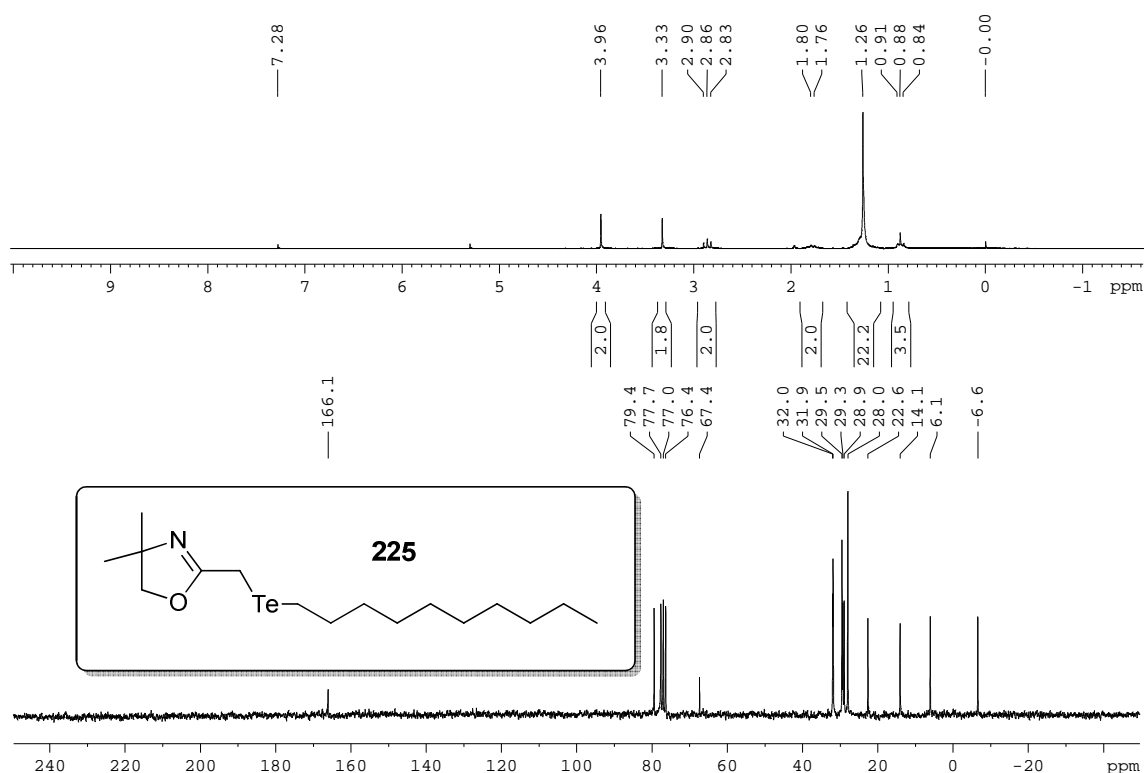
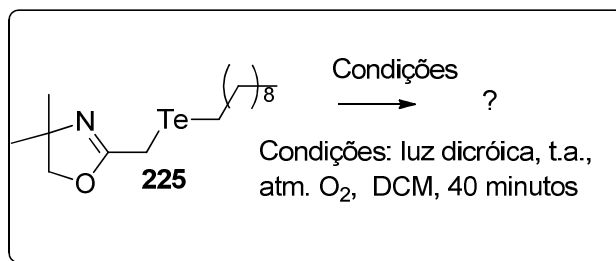


Figura 45. Espectros de RMN de ^1H (acima) e ^{13}C (abaixo) do composto **225**.

Com o produto **225** isolado e caracterizado, o mesmo protocolo de degradação de **170** foi usado para avaliar a degradação de **225**: irradiação de luz branca em uma solução de **225** em clorofórmio, com agitação sob irradiação de luz branca. (Esquema 66).



Esquema 66. Degradação do telureto **225**.

Assim como o butil-oxazolinil-telureto (**176**), ao término da degradação de **225**, o sobrenadante foi injetado em um cromatógrafo à gás (GC-FID) e a maioria dos compostos presentes foram identificados mediante comparação no tempo de retenção com padrões (Figura 46).

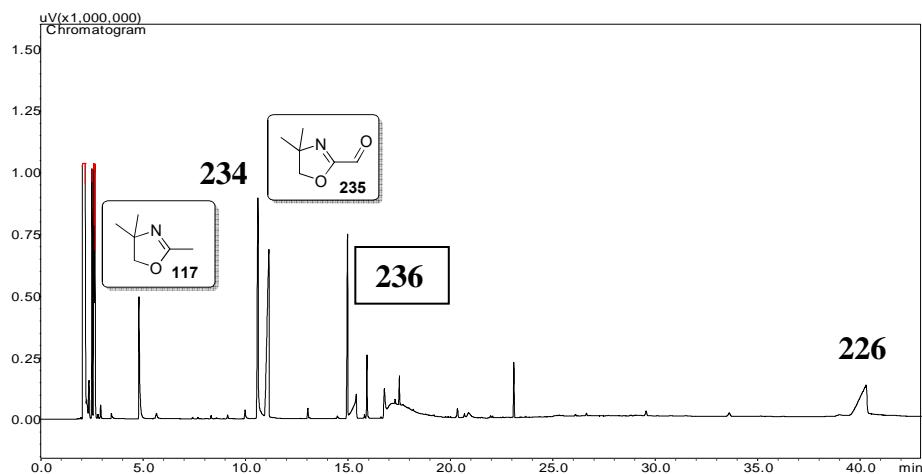
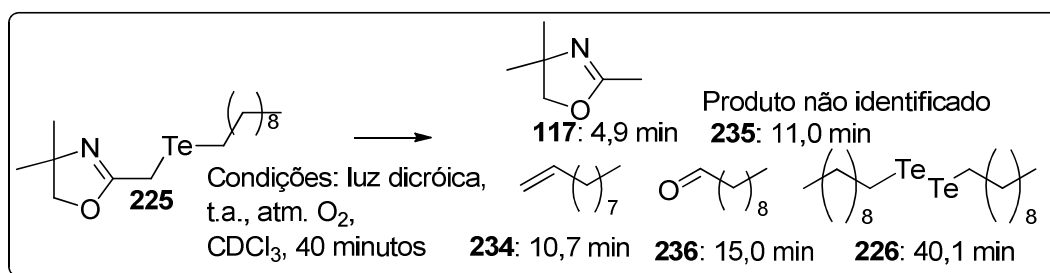


Figura 46. Cromatograma (GC-FID) da solução resultante da degradação de **225**.

Foram identificados 4 dos 5 principais compostos presentes no cromatograma. O produto em 4,9 minutos referente a oxazolina **117**, também observado na degradação de **170**, em 10,7 minutos dec-1-eno (**234**), em 11,0 minutos um produto desconhecido (veja discussão no tópico 3.8.4) **235**, em 15,0 minutos decanaldeído **236** e em 40,1 minutos o ditelureto de decila **225** (Esquema 67).

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolininas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas



Esquema 67. Produtos de degradação de **225** e seus respectivos tempos de retenção.

A formação de hidrocarbonetos referente a porção alifática não pôde ser detectada no derivado *n*-butila **170**. Com a obtenção do derivado de decila **225** foi possível detectar o composto dec-1-eno (**234**).

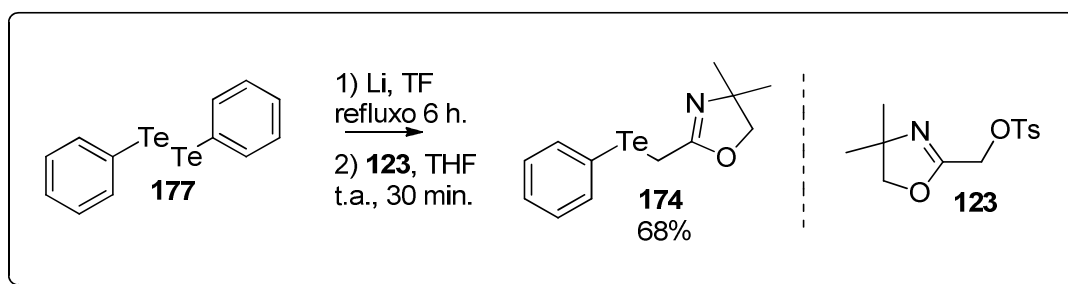
Os compostos *n*-decano e eicosano não foram detectados no caso da degradação de **225**, o que indicou que o mecanismo não passou por intermediários radiculares como nos casos relatados na literatura.

A literatura indica que para derivados fenil-teluretos, a degradação mantém a ligação C_{sp2}-Te intacta, dessa forma diminuindo a quantidade de produtos formados na degradação.

Assim, o derivado de teluro-fenila **174** foi sintetizado, afim de estudar o comportamento foto-degradativo e obter maiores informações acerca do mecanismo de degradação.

3.8.3) Síntese do fenil-2-oxazolinil-telureto (**174**)

De forma análoga ao composto alifático **225**, o composto **174** foi obtido a partir da redução do ditelureto de difenila (**177**) com lítio metálico, seguido da substituição no tosilato **123**, em THF (Esquema 68).



Esquema 68. Método de obtenção do telureto **174**.

Os procedimentos de obtenção do composto **174** foram tomados tais que não houvesse exposição à luz e ao oxigênio. A reação foi monitorada por cromatografia em placa delgada e, ao fim, foi retirado uma alíquota de aproximadamente 1 mL.

O solvente dessa alíquota foi removido e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, filtrado e novamente removido o solvente. Esse material previamente purificado foi diluído em clorofórmio deuterado e foi obtido o espectro de RMN de ^1H para atestar formação do composto **174**. O espectro apresentou sinais referentes ao produto **174** em uma conversão de aproximadamente 60% em relação ao tosilato **123** de partida.

Abaixo a figura 47 apresenta o cromatograma obtido da mistura antes da degradação. Foi possível observar picos referentes aos materiais de partida em 27.6 minutos (tosilato **123**) e 29.5 minutos (ditelureto de difenila **177**).

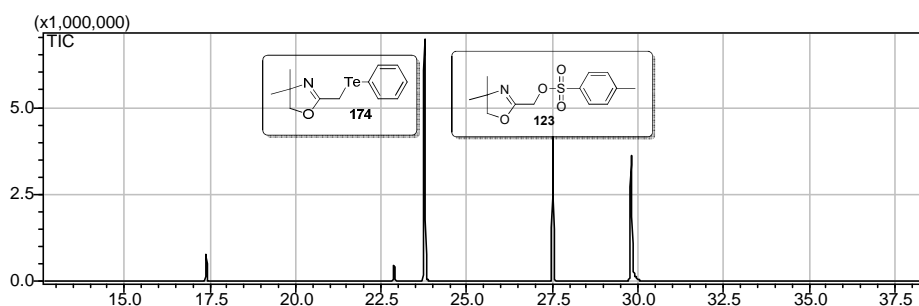


Figura 47. Cromatograma (GC-MS) obtido da mistura reacional.

O pico referente ao tempo de retenção 23,7 minutos tem razão massa/carga do íon molecular de 319 Da., contribuição isotópica e fragmentação que confirmaram a estrutura do telureto **174** (Figura 48).

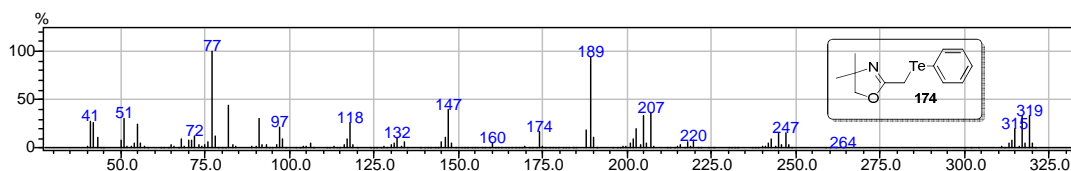
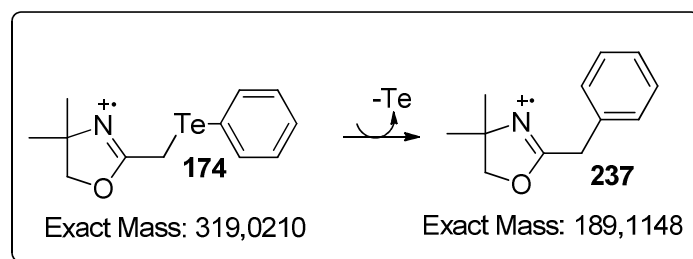


Figura 48. Espectro de massas referente ao pico em 23,7 minutos. Telureto **174**.

Os fragmentos de m/z 247, 220, 207 também confirmaram a conectividade do produto **174**. O pico base com m/z 189 sem a contribuição isotópica do átomo de telúrio indicou que o fragmento mais estável era o produto de extrusão do átomo de telúrio (Esquema 69).



Esquema 69. Processo de extrusão do átomo de telúrio na fragmentação do telureto **174** em CG-EM.

Mesmo que em mistura, foi realizado um teste de fotodegradação do composto **174**, a fim de se obter os produtos derivados da porção 2-oxazolina.

Esse teste foi realizado no próprio tubo de RMN, onde foi borbulhado oxigênio na solução sob luz ambiente. Em cerca de 10 minutos um sólido branco foi formado o que confirmou que o composto **174** também se degrada em condições semelhantes as já estudadas. Dessa forma, a reação de obtenção do composto **174** foi repetida para que fossem re-feitos os experimentos de degradação com essa substância pura.

A reação de obtenção do telureto **174** foi repetida e realizada a purificação do composto em cromatografia *flash*. Toda a operação foi realizada tendo apenas uma lâmpada vermelha como fonte de luz, para evitar a degradação antes mesmo do isolamento do produto.

Da mesma forma, o preparo da amostra para RMN foi realizado no escuro, com purga gasosa antes da transferência da solução para o tubo. A figura 49 apresenta os

espectros de RMN de ^1H e ^{13}C sobrepostos do composto isolado **174** em 68% de rendimento:

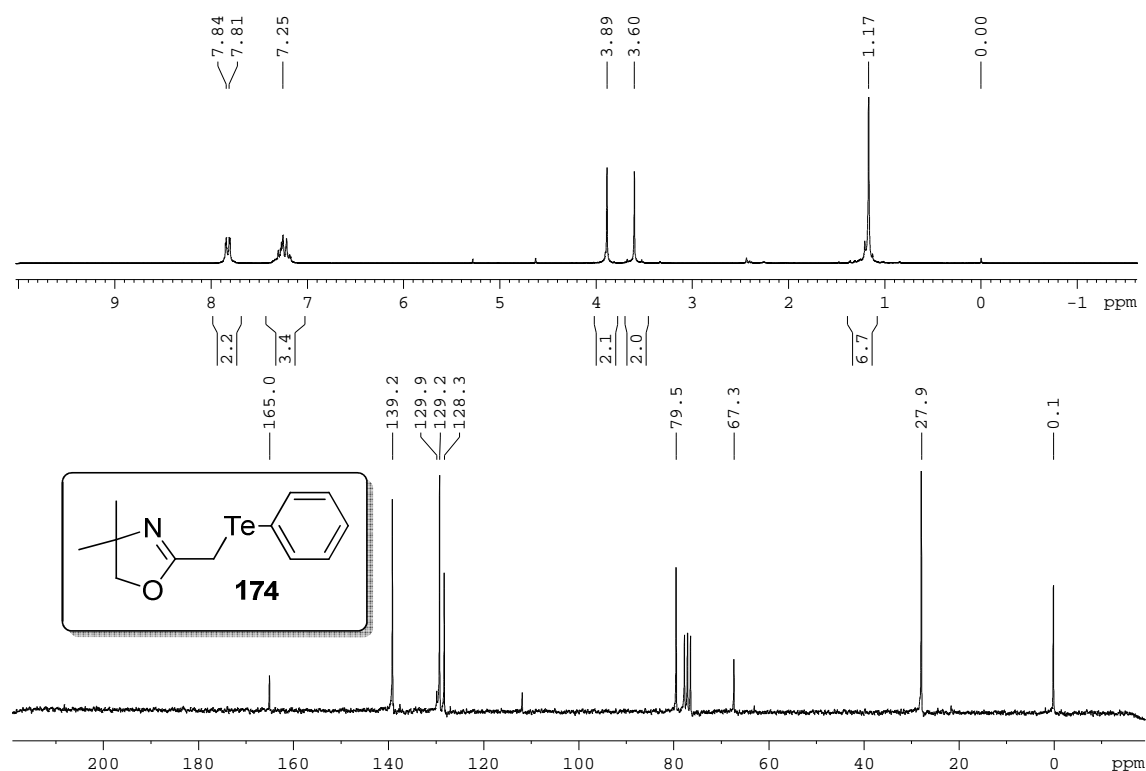


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H do composto **174**.

Foi possível comprovar a estrutura do derivado **174** pelos sinais do espectro de RMN de ^1H e ^{13}C . Foi observado um sinal em 0,1 ppm no espectro de RMN de ^{13}C , referente ao átomo de carbono da posição alfa-2-oxazolina, conectado ao átomo de telúrio.

O composto **174** também foi analisado por espectroscopia de RMN de ^{125}Te , onde foi observado sinal em 613 ppm. A espectrometria de massas [ESI+] no modo *full scan* mostrou um pico em 319,9, referente ao íon [M+1] do composto **174** (Figura 50).

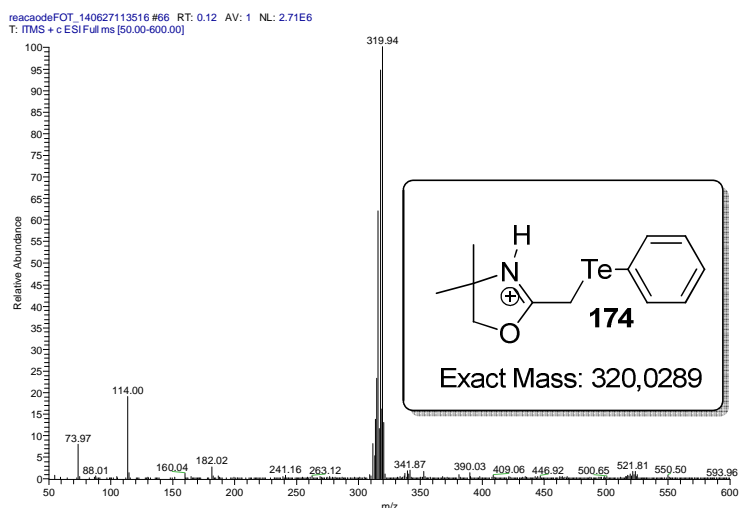


Figura 50. Espectro de massas (ESI+) modo *full scan* do composto **174**.

Com o composto **174** sintetizado, purificado e caracterizado, foi realizada a fotodegradação. O espectro de RMN de ^1H mostrou formação de um novo composto, indicado pelo sinal em 4,22 ppm na forma de um simpleto no espectro de RMN de ^1H . A janela espectral foi aumentada até 13,0 ppm para avaliar a existência de algum sinal referente a aldeídos, porém não apareceu nenhum sinal nessa região do espectro.

A figura 51 mostra o espectro de RMN de ^1H adquirida ao fim da degradação. Após 36 horas em atmosfera de oxigênio, foi possível observar o desaparecimento dos sinais referentes ao composto **174**.

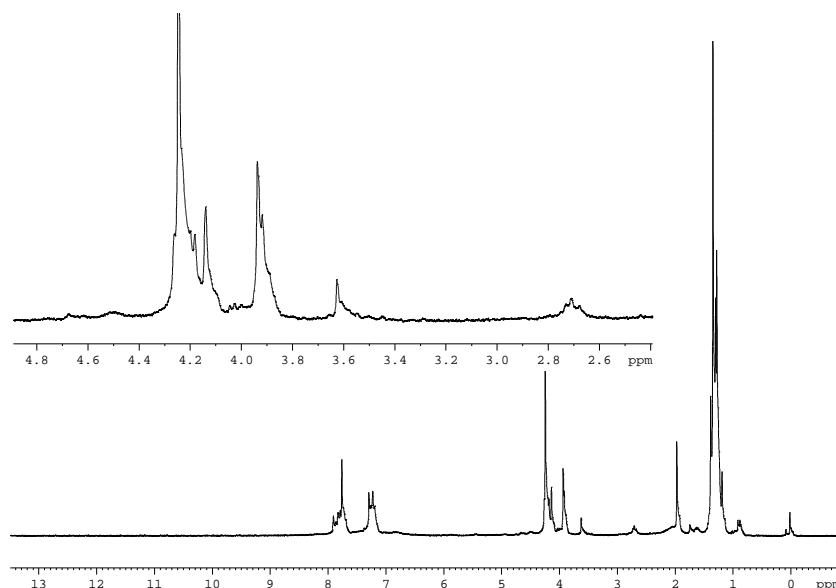


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H do composto **174** após ser degradado. Pode-se notar um simpleto intenso em 4,22 ppm, e outro em 1,95.

O espectro de RMN de ^1H não permitiu identificação dos compostos de degradação do telureto **174**, por ser uma mistura complexa. A solução resultante foi analisada por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas. Nessa análise, pode-se observar a presença de 4 compostos e a ausência do material de partida **174** (Figura 52).

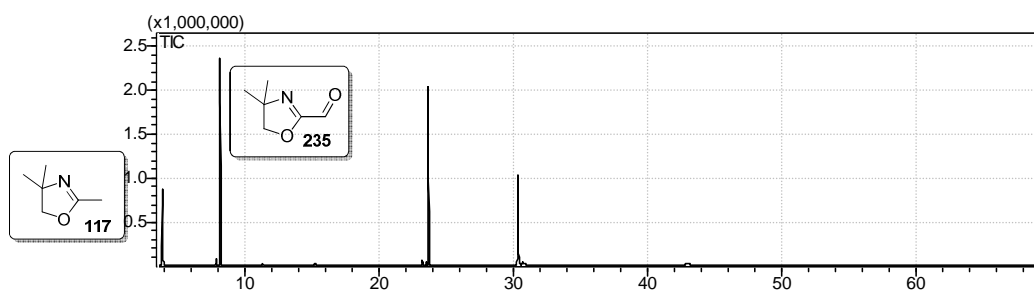


Figura 52. Cromatograma (CG-EM) da mistura resultante da degradação de **174**.

Em 3,7 minutos apareceu um pico com a massa do íon molecular de m/z 113 Da., com fragmentos característicos de m/z 98 Da. e 83 Da., o que permitiu a identificação do composto 2, 4, 4-trimetil-2-oxazolina (**117**) (Figura 53):

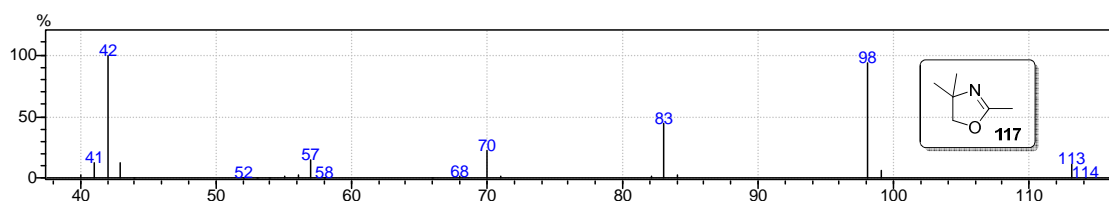


Figura 53. Espectro de massas do pico referente ao tempo 3,7 minutos. Composto **117**.

A identificação do composto **235** com tempo de retenção em 8,1 minutos será abordada no subtópico 3.8.4.

O pico com tempo de retenção de 23,6 minutos apresentou a fragmentação e íon molecular que comprovaram a formação do telureto de difenila (**238**) (Figura 54).

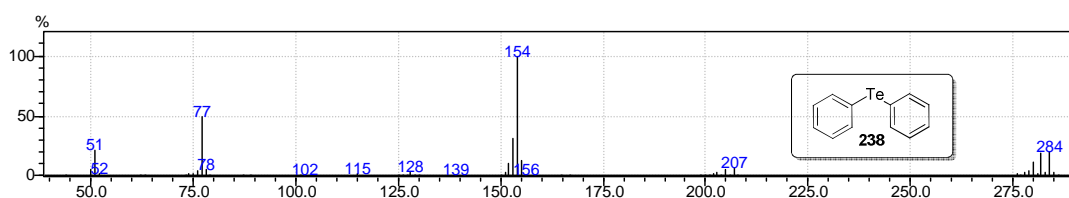


Figura 54. Espectro de massas do pico referente ao tempo de retenção 23,6 minutos. Composto **238**.

O produto referente o tempo de 30.3 minutos apresentou íon molecular e fragmentos não conclusivos para elucidação da estrutura e não reprodutivo. Atribuiu-se a uma impureza na análise.

A mesma alíquota de degradação de **174** foi injetada em um GC-FID e como se é esperado, uma pequena diferença no tempo de retenção dos picos foi observada. Na mesma ordem do CG-EM com os tempos corrigidos são: 4,9 minutos, composto **117**, 11,0 minutos, composto com m/z 127 Da., ainda não identificado (**235**), composto **238** em 23,0 minutos e composto **177** em 32,6 minutos.

Foi realizado um teste de estabilidade e obtido paralelamente espectros de RMN de ^1H e cromatogramas no GC-FID em 4 tempos: 48, 60, 75 e 100 horas. O tubo foi mantido no freezer e sob atmosfera inerte de nitrogênio seco e desoxigenado, sendo que a cada abertura do tubo para retirada de alíquota para injeção no GC, fazia-se novamente uma purga (Figura 55)

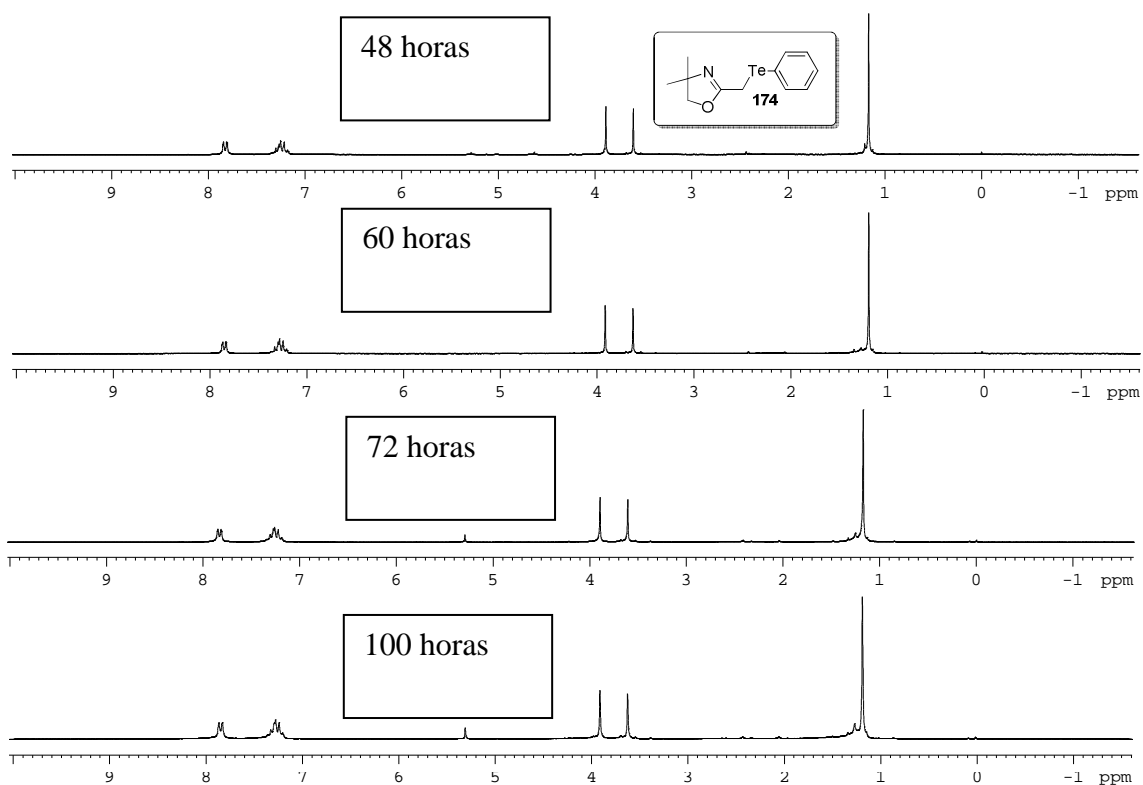


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H do composto **174**, armazenado por 48, 60, 72 e 100 horas em condições controladas evitando a foto-degradação.

A sobreposição dos quatro espectros de RMN de ^1H indicou estabilidade do composto **174** em atmosfera inerte e temperatura baixa, entretanto os cromatogramas mostraram sinais de degradação (Figura 56**Figura**).

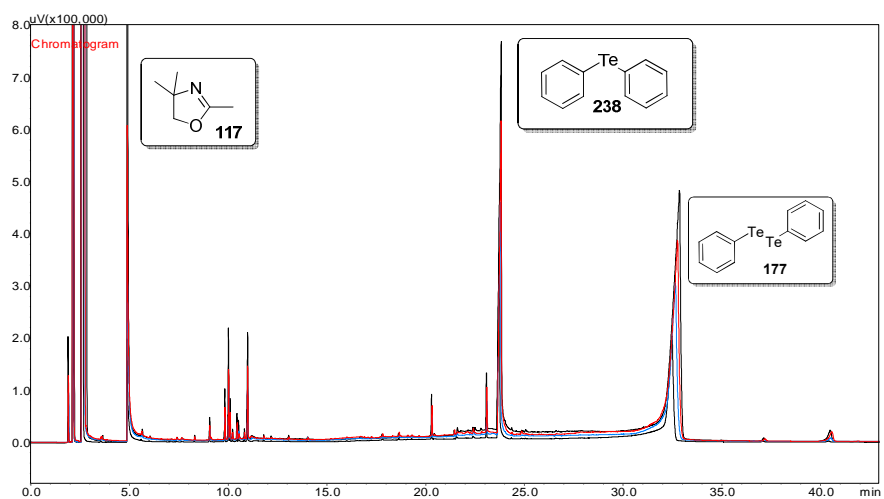


Figura 56. Cromatogramas obtidos a partir de alíquotas retiradas da solução de **174** em condições de se evitar a degradação.

O fato do espectro de RMN de ^1H não mostrar sinais de outros produtos além do telureto **174** contradiz o resultado dos cromatogramas, o que resultou na possibilidade de degradação térmica de **174** no injetor do cromatógrafo.

Dessa forma, uma alíquota de **174** com 50 mg foi transferida para um tubo de ensaio. O tubo foi purgado e o material aquecido até aproximadamente 200°C , com auxílio de uma pistola de aquecimento, por 5 minutos.

Imediatamente após a ebulição do composto, foi observado o escurecimento do material seguido da formação de uma névoa densa e branca. O resíduo foi diluído em CHCl_3 e injetado no GC-FID (Figura 57).

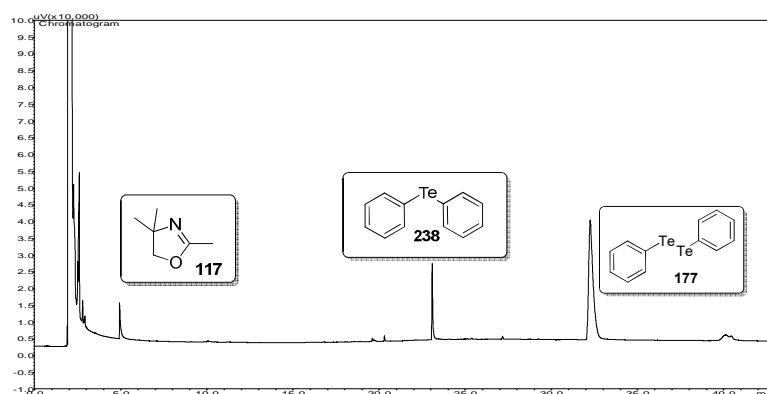


Figura 57. Cromatograma obtido por GC-FID do resíduo de degradação térmica induzida de **174** em atmosfera inerte.

No cromatograma, foi observado um intenso sinal referente ao ditelureto **177**, em 32,6 minutos, o monotelureto **238** em 23,0 e uma pequena quantidade de 2, 4, 4 – trimetil-2-oxazolina (**117**), em 4,9 minutos. Foi atribuído à volatilidade de **117** o fato do pico estar em baixa concentração.

O mesmo experimento foi feito em atmosfera oxidante, porém com uma adaptação na ponta do tubo. Foi realizado um estreitamento próximo a entrada do tubo, e um anel de algodão resfriado com etanol e gelo seco foi preso, a fim de se evitar perdas de compostos voláteis (Figura 58).

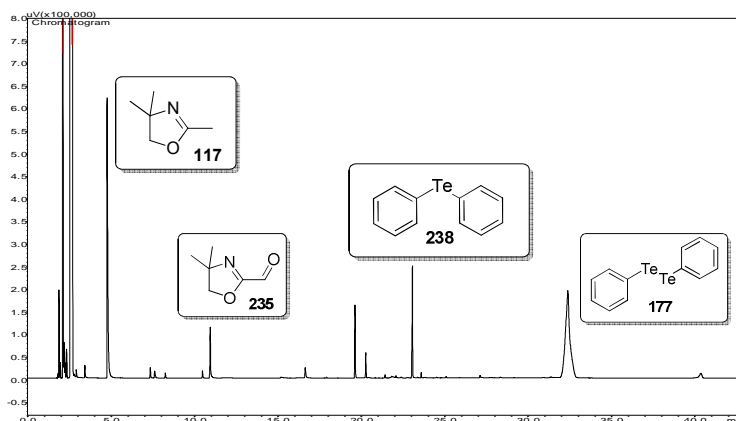


Figura 58. Cromatograma obtido por GC-FID do resíduo de degradação térmica induzida de **174** em atmosfera oxidante.

Nesse caso, foi observado um aumento da concentração do composto **117** em 4,9 minutos, a presença de um sinal em 11,0 minutos (composto **235**), o monotelureto **238** em 23,0 minutos e o ditelureto **177** em 32,6. Mais uma vez, não foi observada a presença do material de partida **174** em 23,6 minutos.

Um novo experimento de degradação térmica foi realizado, adaptado a um destilador de Kugelrohr. Também foram realizados experimentos em duas condições diferentes: atmosfera inerte e oxidante. A figura 59 abaixo apresenta o cromatograma da fração obtida com atmosfera inerte:

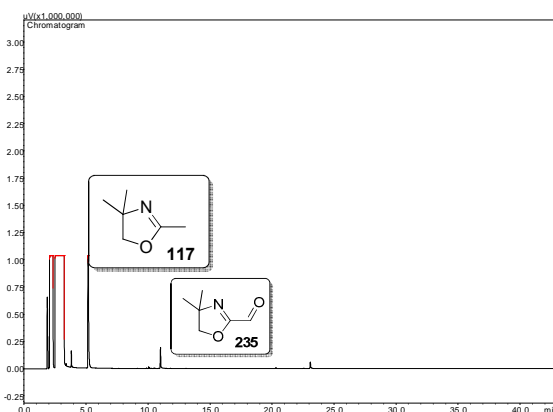


Figura 59. Cromatograma do destilado da degradação térmica de **174** em atmosfera inerte.

Foi observado um pico intenso com tempo de retenção de 4,9 minutos, referente ao composto **117**. Na figura 60 segue o experimento realizado em atmosfera oxidante.

Foi observada uma grande quantidade de picos na região de 10 minutos. Esses produtos ainda não foram identificados. Também se observou o pico em 4,9 minutos do composto **117** e 10,9 minutos referente ao composto desconhecido **235**, já observado em outras análises.

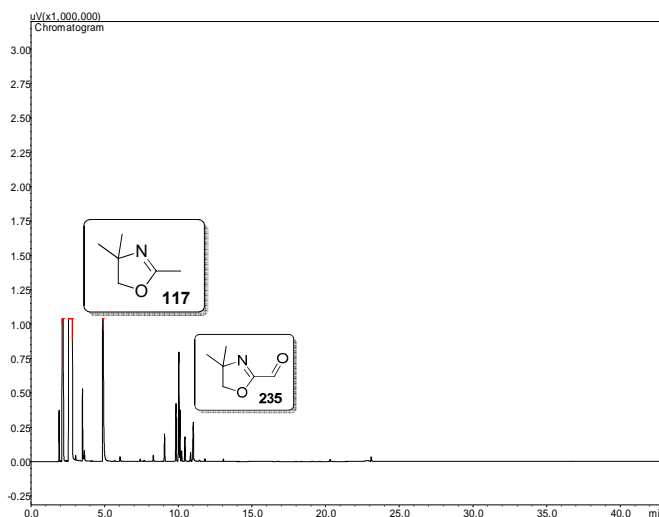


Figura 60. Cromatograma do destilado da degradação térmica induzida de **174** em atmosfera oxidante.

O extrato mais puro, obtido pela degradação em atmosfera inerte (figura 59), foi analisado em um cromatógrafo à gás acoplado a espectrofotometria de infravermelho (GC-FTIR) de modo que se pudessem determinar quais eram os grupos funcionais presentes nos produtos dos picos de 4,9 e 11,0 minutos respectivamente.

Foi observado o espectro de infravermelho do composto **117** referente ao pico de 4,9 minutos (figura 61) O infravermelho obtido do composto de 11,0 minutos será mostrado no subtópico 3.8.4.

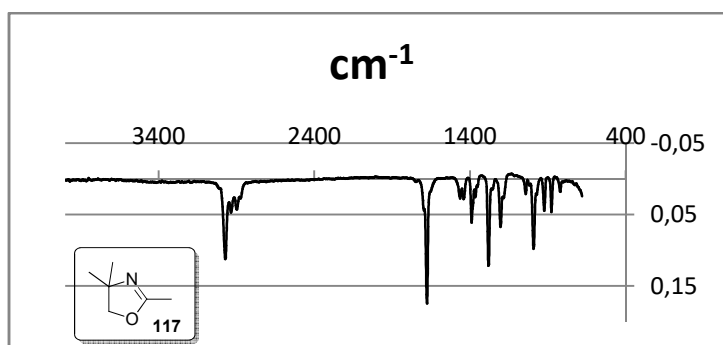
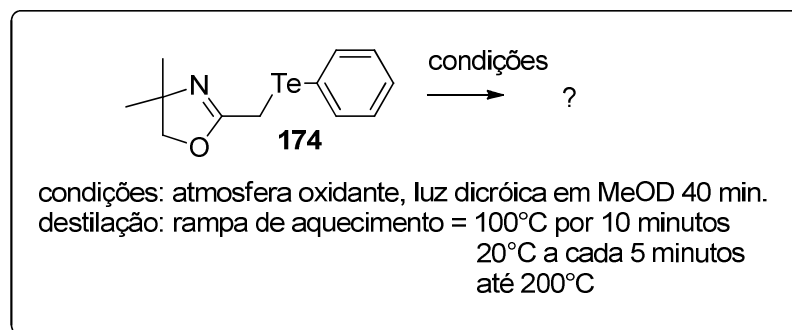


Figura 61. Espectro de infravermelho do composto **117** obtido pelo GC-FTIR. Pico em 4,9 minutos.

Por comparação dos tempos de retenção de padrões, assim como comparando os sinais do espectro de infravermelho com a literatura, foi concluído elucidado a estrutura de **117** com produto de degradação de **174**. Entretanto o mecanismo de incorporação do átomo de hidrogênio que substituíra o grupamento teluro-fenil no composto **117** ainda era inconclusivo.

Foi realizada a degradação do composto **174** em ambiente deuterado. Ao fim da degradação, o composto **117** foi purificado por destilação (Esquema 70).



Esquema 70. Esquema de degradação de **174** em meio de solvente deuterado.

O uso de MeOD *d*₄ como marcador isotópico auxiliou no entendimento da formação do produto de redução **177**. Foi realizada a degradação do composto **174** em MeOD *d*₄ e a solução resultante da destilação foi analisada por RMN de ¹H (Figura 62).

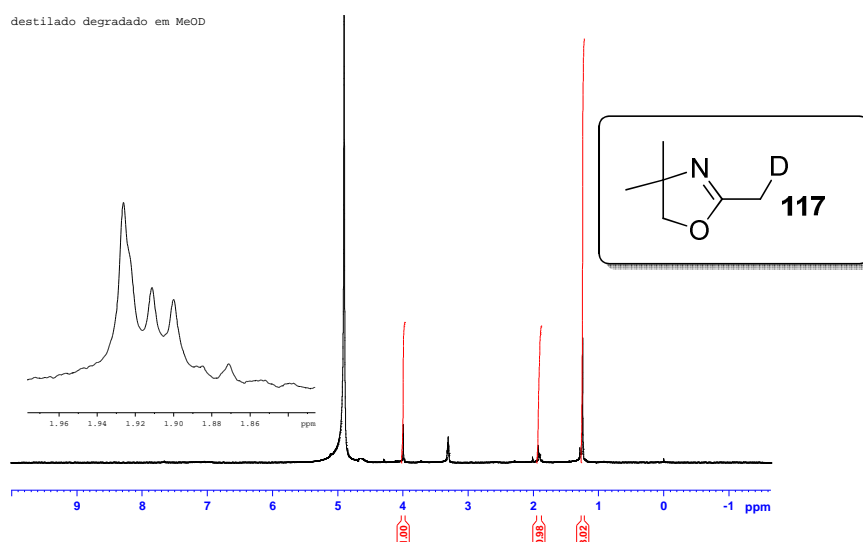


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do destilado da degradação em meio de solvente deuterado. Expansão do sinal em 1,94 ppm. Composto **117** deuterado.

O espectro mostrou a presença do composto **117** deuterado. A relação de integral e a multiplicidade do sinal em 1,94 mostraram a inserção do isótopo deutério na posição 2-oxazolina. Também foi realizada uma análise de CG-EM dessa solução (Figura 63).

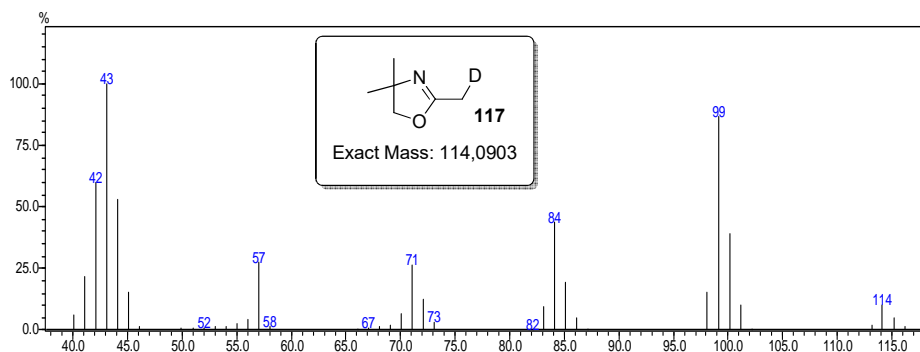


Figura 63. Espectro de massas do composto **117** deuterado

Os picos referentes ao íon molecular ($m/z = 114$ Da) e o pico base ($m/z = 99$ Da) indicaram a massa exatamente uma unidade a mais que os respectivos íons do composto **117** não deuterado, o que reforçou a idéia de que o composto **117** incorporava hidrogênios do meio reacional durante a degradação de **174**.

O quadro 1 abaixo resume as informações já coletadas, desde a observação da degradação até essa ultima elucidação:

Dúvida	Proposta experimental	Resultado	Conclusão
Após a degradação de 170, formam substâncias mais voláteis?	Sintetizar o derivado alifático maior (225).	Sim. Como produto de degradação de 225, formou dec-1-eno (234) e decanal (236). Não foram detectados n-decano nem eicosano.	Provavelmente não ocorreu degradação via radicais livres no carbono. A origem do dec-1-eno (234) pode ter ocorrido através de um mecanismo de beta-eliminação.
O composto fenil-telureto 174 degradaria da de forma análoga a 225?	Sintetizar o derivado fenil-telureto 174.	Sim. Os produtos de degradação são formados apenas pela quebra da ligação C _{sp3} -Te.	O mesmo mecanismo de degradação deve estar ocorrendo, obviamente sem o produto de beta-eliminação.
Seria possível estabilizar o composto 174?	Testes de tempo de meia vida isentos de luz e oxigênio em amostra estocada em freezer comum.	Sim. Durante 100 horas esse composto não apresentou sinais de produtos de degradação por espectrometria de RMN de ¹ H.	Há a necessidade de luz e/ou oxigênio para degradação do composto 174.
O composto 174 sofre degradação térmica?	Testes de degradação térmica induzida.	Sim. Em atmosfera oxidante formaram os mesmos produtos de degradação que obtidos de forma padrão. Em atmosfera inerte, apenas os compostos 117, 238 e 177 foram observados.	A quebra da ligação C-Te também ocorreu termicamente.
Qual a origem do átomo de hidrogênio na formação de 117?	Testes de degradação em ambiente deuterado.	O meio reacional forneceu o hidrogênio na formação do produto de redução 117.	Em ambientes oxidantes, era possível que formasse um intermediário comum. Esse intermediário originava os compostos

			117, 177 e o ainda não identificado 235 . (esse ultimo é formado apenas em ambiente oxidativo.
--	--	--	--

Quadro 1. Resumo dos experimentos realizados até o momento.

3.8.4) Identificação do aldeído **235**.

No processo de foto-degradação do telureto **174**, foi observada a formação de um produto com tempo de retenção de 11,0 minutos no GC-FID, e 8,1 minutos no CG-EM.

Esse produto apresentou fragmentação e íon moleculares com íons principais os de m/z 127, 97 e pico base 69 Da. Entretanto, esses fragmentos ainda não reuniam informações suficientes para elucidação do composto. Segue a figura 64, com o espectro de massas obtido do composto **235**.

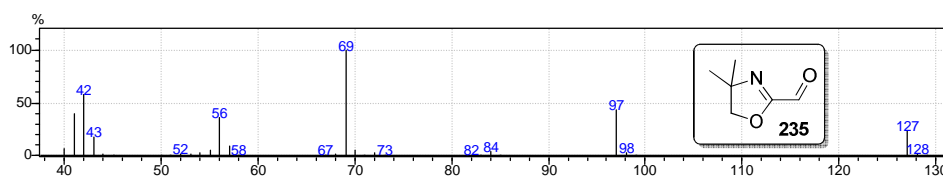


Figura 64. Espectro de massas do pico referente ao tempo 8.1 minutos. Composto **235**.

A análise de infravermelho foi uma ferramenta utilizada para determinação dos grupos funcionais presentes na estrutura de **235** (Figura 65).

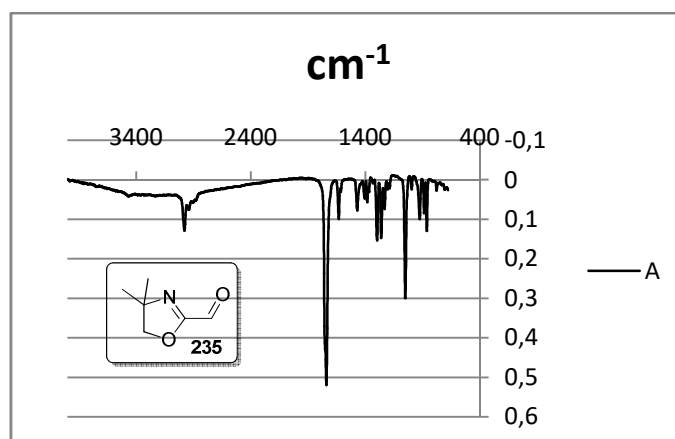


Figura 65. Espectro de infravermelho obtido pelo GC-FTIR do composto **235**.

O modo vibracional em 1741 cm^{-1} muito intenso indicou a presença de uma carbonila de aldeído. O modo vibracional em 1633 cm^{-1} indicou a presença de anel 2-oxazolina (estiramento C=N).

O composto **235** foi isolado através de cromatografia em coluna *flash*, com fase móvel 1:1 hexano/acetato de etila. O composto, com r.f. próximo a 0,65 foi concentrado sob fluxo de nitrogênio seco para se evitar perdas. O óleo resultante foi então diluído em CDCl_3 e adquiridos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figura 66).

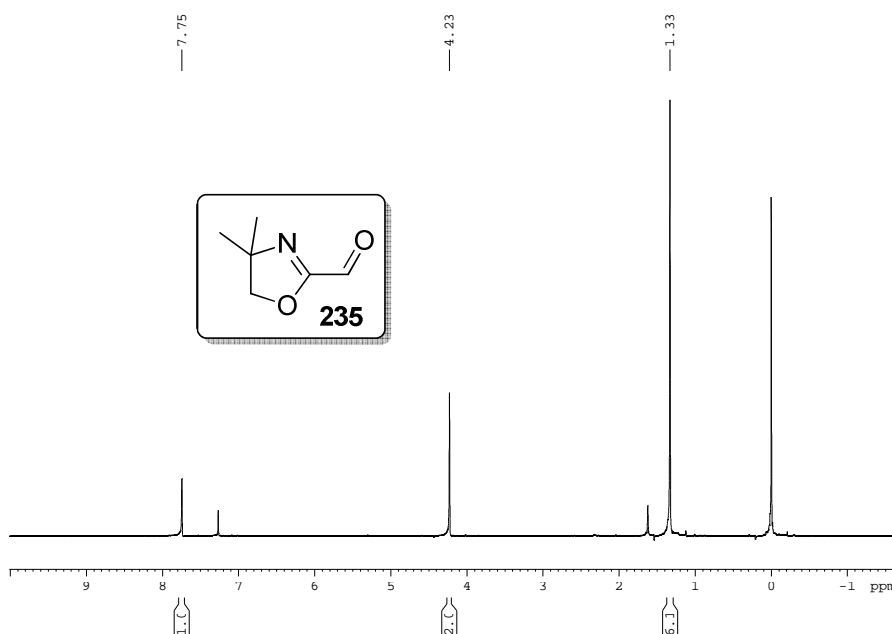


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H do composto **235**.

O espectro mostrou 3 simpletos, um com deslocamento químico de 1,34 ppm integrando para 6, indicando duas metilas; um em 4,22 ppm integrando para 2 hidrogênios, indicando um metileno carbinol; e um em 7,74 ppm, integrando para 1.

A proposta que esse composto seja o aldeído **235** foi condizente com os dados obtidos até o momento, com exceção do deslocamento do hidrogênio da função aldeído. O espectro de RMN de ^{13}C obtido do composto **235** é apresentado na figura 67 abaixo:

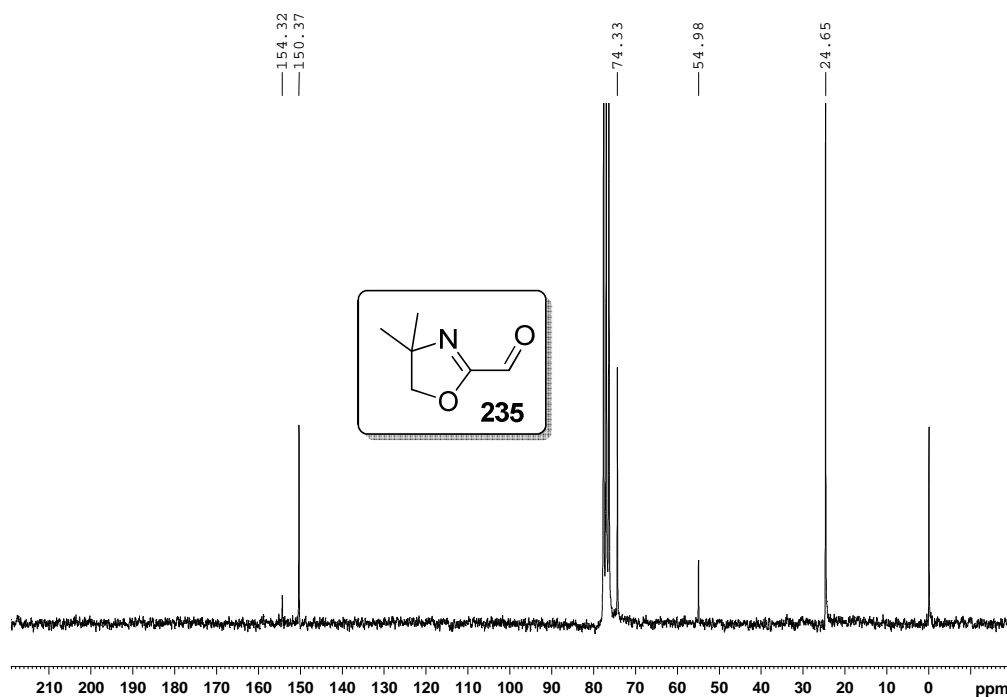


Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **235**.

Foram observados sinais característicos de anel 2-oxazolina (24 ppm, 74 ppm e 55 ppm) todos deslocados para região de campo mais baixo, um sinal em 150 ppm e outro sinal, pouco intenso, em 155 ppm.

Foi realizado um experimento de RMN de DEPT-13 para determinação dos deslocamentos químicos dos carbonos sp^2 da estrutura. Em 155 ppm atribuiu-se ao carbono do anel 2-oxazolina e o sinal em 150 ppm, o carbono da carbonila do aldeído: um C-H na mesma fase do CH_3 das metilas em 24 ppm (Figura 68).

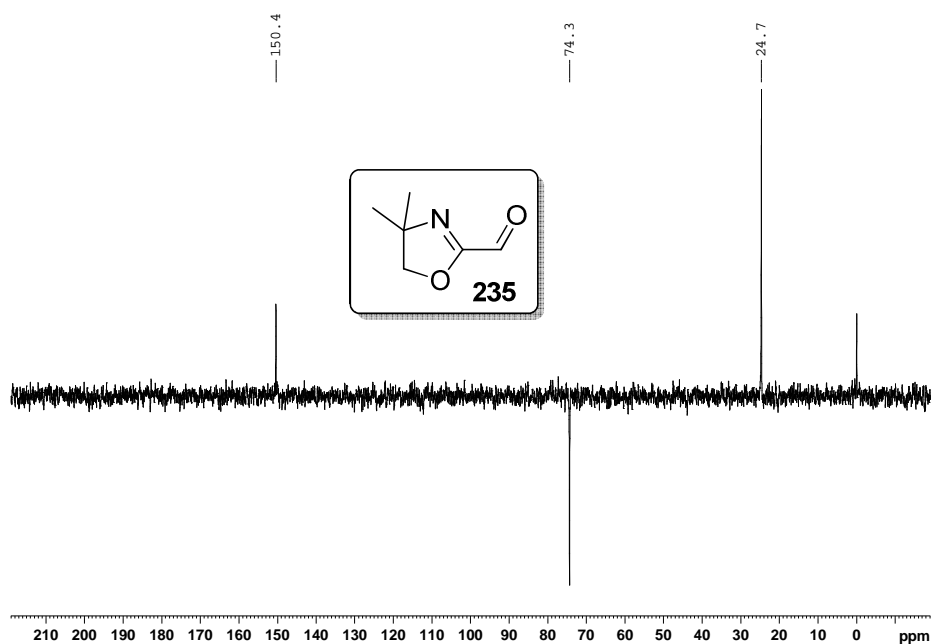


Figura 68. Espectro de RMN de DEPT-135 do composto **235**.

Para complementar a elucidação da estrutura do aldeído, foi realizado um espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI+) modo *full scan*. Neste, foi possível observar o pico referente ao íon $[M+1]$ com massa de 128,0709 Da e um pico referente ao íon $[M+1]$ do hidrato **239** com massa de $[M+1]$ 147,0665 (Figura 69).

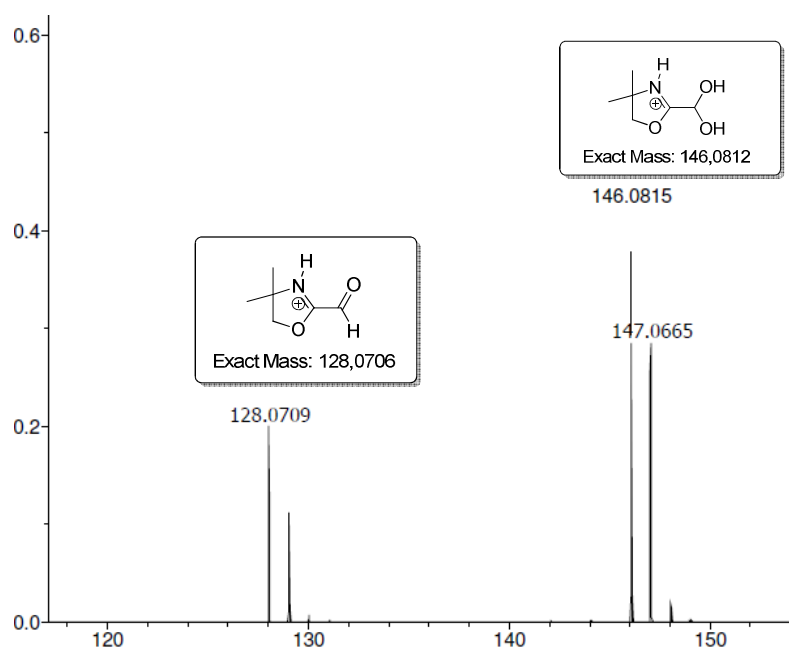
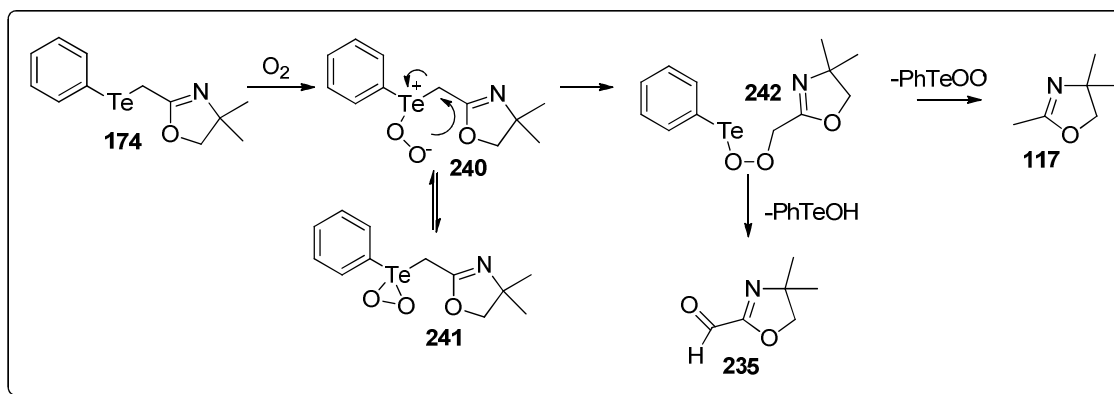


Figura 69. Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI+) do composto **235** e do hidrato **239** (ambos na forma iônica M+1).

Algumas propostas de mecanismo de degradação de teluretos são encontradas na literatura. Acredita-se, pelas evidências observadas nesse estudo que a degradação de teluro-2-oxazolininas siga o modelo proposto por Cava e colaboradores. Nesse sistema, o telureto reage com oxigênio até em baixas temperaturas, formando o perteluróxido **240** ou a dioxatelerinana **241**. O rearranjo 1,3 dipolar mediado por luz de **240** (ou **241**) pode formar o oxazolinil-peroxi-teluro-fenil **242**, que por sua vez pode formar o aldeído **235**.

Em um levantamento bibliográfico minucioso não foi encontrado nenhum relato que indicou a formação do composto **117** pela perda do radical (ou íon) fenil-perteluróxido a partir do derivado **242**. Porém, essa proposta explicaria a formação da oxazolina **117** a partir do mesmo intermediário **242**.

Outros mecanismos de degradação podem estar acontecendo simultaneamente, podendo dar origem aos compostos **117** e **242**, mas esse ainda não pode ser proposto. O esquema 71 ilustra nossa proposta:



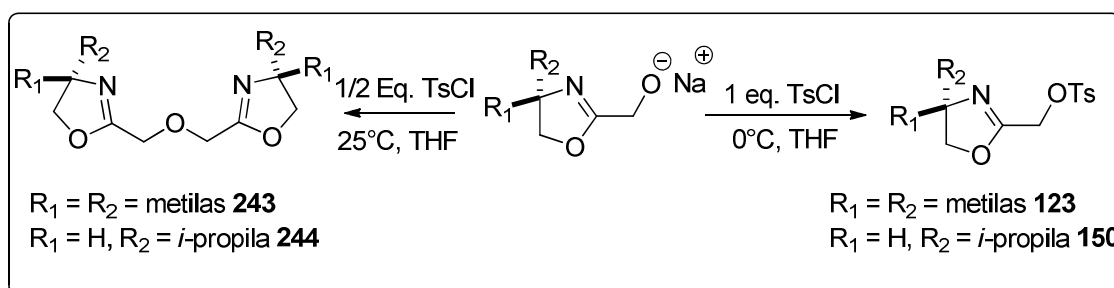
Esquema 71. Proposta de mecanismo segundo o modelo de Cava e colaboradores, adaptado para o nosso sistema.

3.9) Síntese de bis-oxazolininas calcogenadas.

Como citado anteriormente, as primeiras tentativas de síntese do derivado tosilado **123** apresentaram a formação de um subproduto, que foi evitado com a redução da temperatura e velocidade de adição do cloreto de tosilato ao alcóxido de **121**.

Após a otimização da obtenção de **123**, foram voltados os interesses para o composto **243**, sendo esse isolado e identificado como o (bis-oxazolinil)-éter (**243**), em 98% de rendimento.

De forma análoga, foi preparado o (bis-oxazolinil)-éter **244** derivado da L-valina, em 95% de rendimento (Esquema 72). Uma terceira variação dessa classe de compostos foi obtida através da substituição do tosilato **123** pelo alcóxido do álcool quiral **151**, fornecendo em 95% de rendimento o éter **245**, com dois grupamentos oxazolininas diferentes.



Esquema 72. Controle térmico e estequiométrico para obtenção dos derivados tosilados (**123** e **150**) e bis-oxazolininas (**243** e **244**).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C confirmaram as estruturas dos compostos. Abaixo segue o espectro de RMN de ^1H do composto **244** (Figura 70). Nele, pode ser observado os sinais característicos do sistema 2-oxazolina. Por conta dos centros estereogênicos definidos, os hidrogênios carbinólicos possuem ambientes químicos diferentes. A presença de um duplo-duplete com deslocamento químico 4,01 ppm referente a um átomo de hidrogênio, e um multiplete em 4,30 ppm referente a dois hidrogênios carbinólicos são característicos de um sistema 2-oxazolina do composto **244**. Demais sinais presentes no espectro de também conferem com a estrutura.

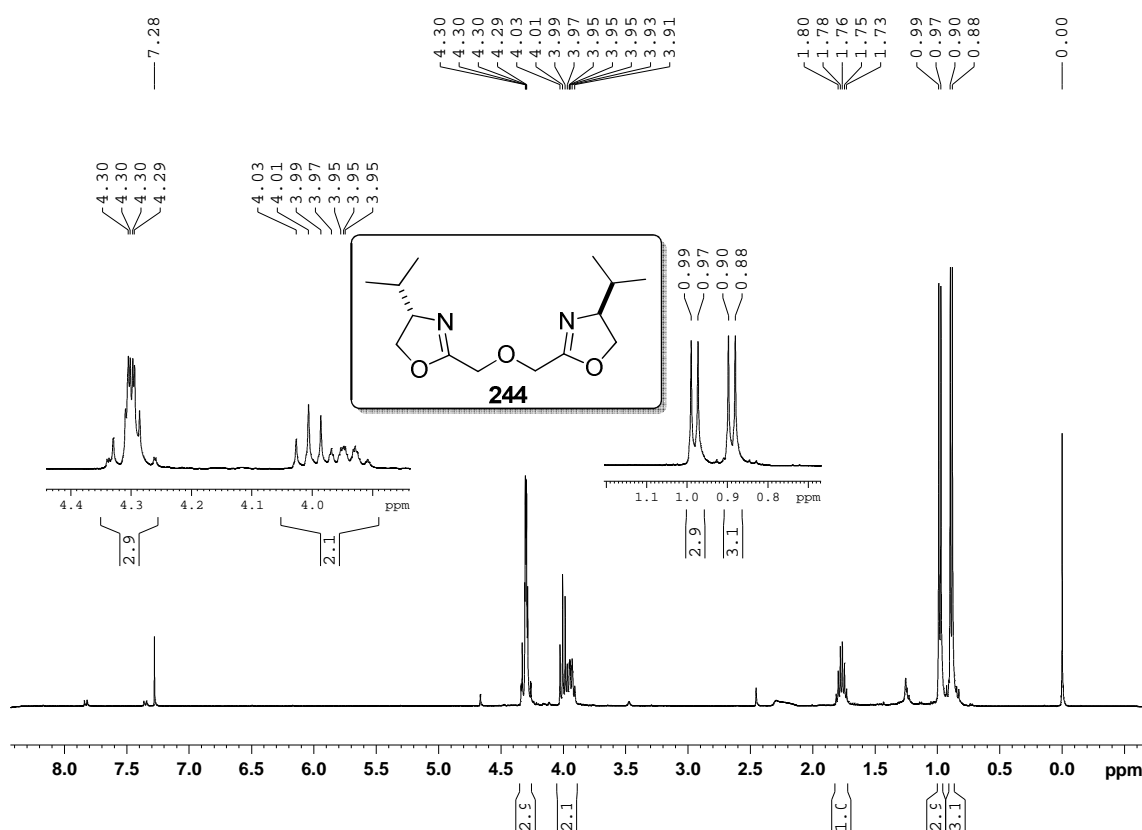


Figura 70. Espectro de RMN de ^1H de **244** com expansões das regiões carbinólicas (3,9 a 4,5 ppm) e alifática (0,8 a 1,2 ppm).

A obtenção dos derivados bis-oxazolinados mostrado acima impulsionou a síntese de outros análogos bis-oxazolinados, como sulfetos e selenetos. A síntese se deu pela mesma metodologia, através da reação do tosilato **123** com sulfeto e seleneto de sódio, produzindo os compostos **246** e **247** em 97% e 65% de rendimento respectivamente. A substituição do tosilato **150**, produziram os compostos derivados da L-valina **248** e **249** em 94% e 73% de rendimentos (Esquema 73).

enquanto que no seleneto **249**, o sinal desdobrou em dupletos com 3,42 e 3,48 ppm de deslocamentos químicos e com constantes de acoplamento 13,0 Hz (Figura 72).

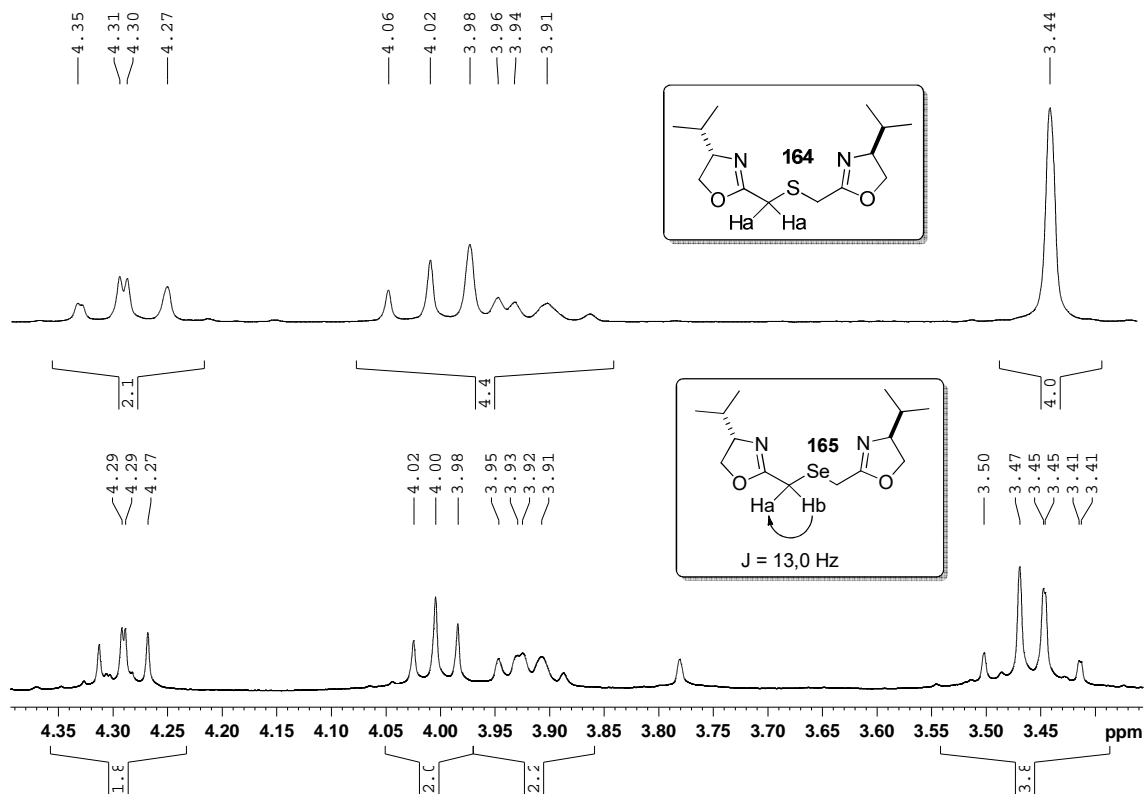


Figura 72. Ampliação na região carbinólica dos espectros de RMN de ^1H dos compostos **248** e **249**.

A figura 73 a seguir mostra os espectros de RMN de ^{77}Se dos compostos **247** e **249** realizados a 298K em CDCl_3 tendo como referência disseleneto de difenila (sinal em 463 ppm). Foram observados um sinal em 261 ppm referente ao composto **247** (acima) e um sinal para o composto **249** em 264 ppm.

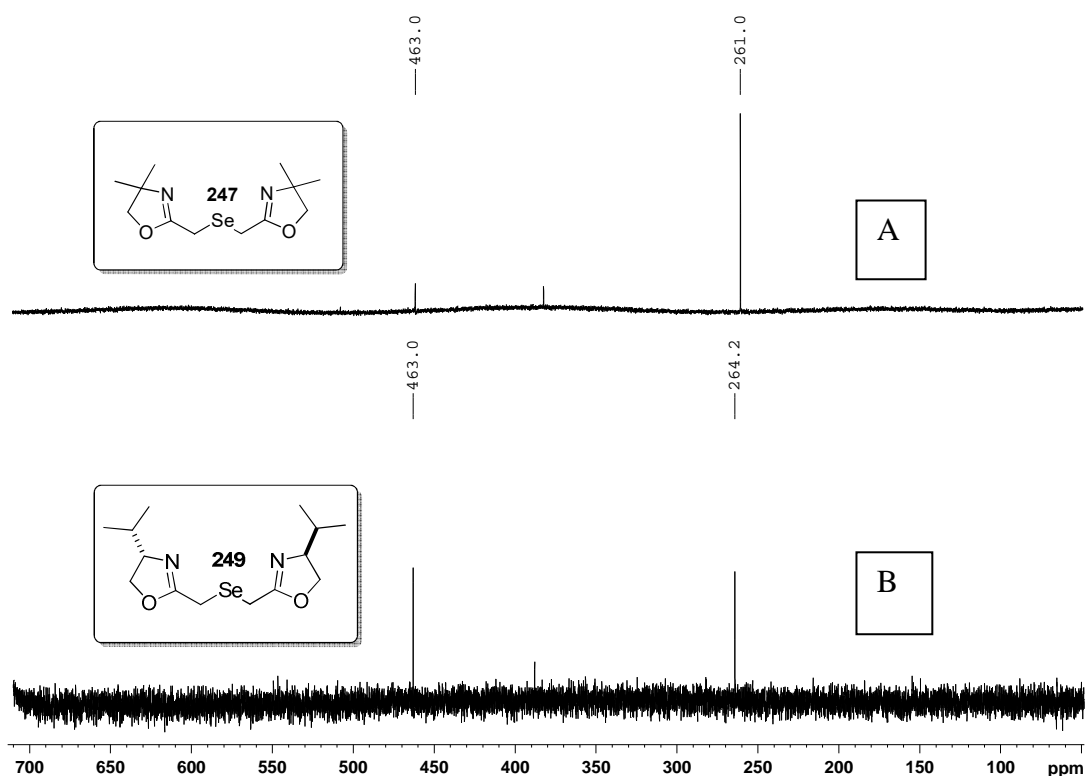
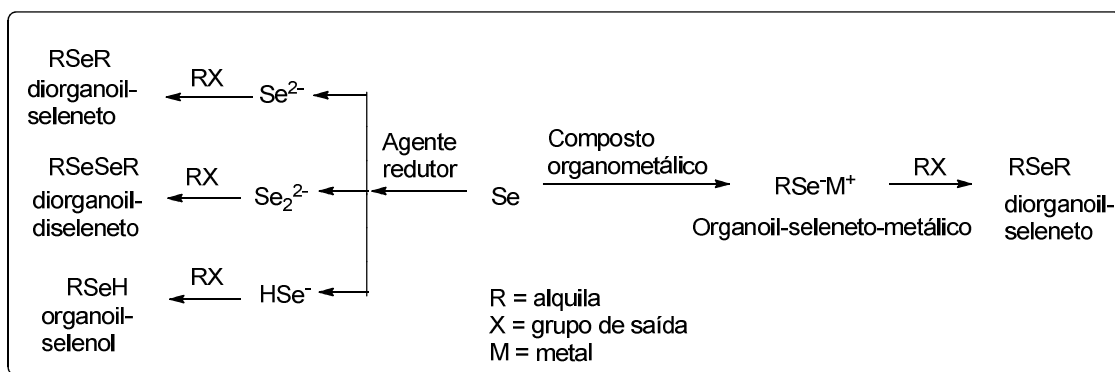


Figura 73. Espectros de RMN de ^{77}Se dos compostos **247** (A) e **249** (B). Referência: disseleneto de difenila 463 ppm.

Nas tentativas iniciais de síntese dos compostos **247** e **249**, foi observada a presença de uma impureza, mais tarde caracterizada como sendo o disseleneto correspondente. Essa observação nos motivou a estudar o mecanismo de redução de selênio elementar com hidreto de boro e sódio em etanol, método utilizado na ocasião. Esses resultados impulsionaram a estudar um método seletivo de obtenção de derivados orgânicos de selênio pela redução de selênio elementar com hidreto de boro e sódio em etanol. Os resultados são mostrados no item 3.10 a seguir.

3.10) Estudo da redução de selênio elementar com hidreto de boro e sódio em etanol.

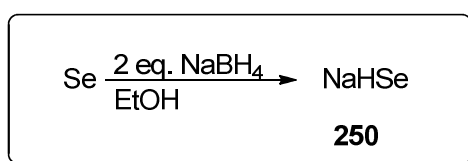
A obtenção de compostos orgânicos contendo átomos de selênio, ocorre pela reação de selênio elementar com compostos organometálicos de interesse, como *n*-BuLi por exemplo, ou pela redução de selênio elementar, formando selenetos, disselenetos ou hidrogenosselenetos inorgânicos correspondentes (Esquema 74).



Esquema 74. Métodos de obtenção de compostos orgânicos contendo selênio.

Os estudos foram iniciados com a redução de selênio elementar com dois equivalentes molares de hidreto de boro e sódio, em solução de etanol^[87] em um tubo de RMN de 5 mm, adaptado com um septo de borracha, atmosfera inerte tendo como referência interna disseleneto de difenila (δ 463 ppm), em um capilar com CDCl_3 .

Após a total redução do selênio elementar, foi obtido um espectro de RMN de ^{77}Se da solução incolor resultante. Foi observado apenas um sinal com deslocamento químico de -496 ppm (Esquema 75). Foi também realizado um espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e foi observado que o sinal com deslocamento químico de -496 ppm se desdobrou em um duplete com $J = 23\text{Hz}$, correspondente ao íon HSe^- (**250**) (Figura 74).



Esquema 75. Reação de redução de selênio elementar com 2 equivalentes de hidreto de boro e sódio.

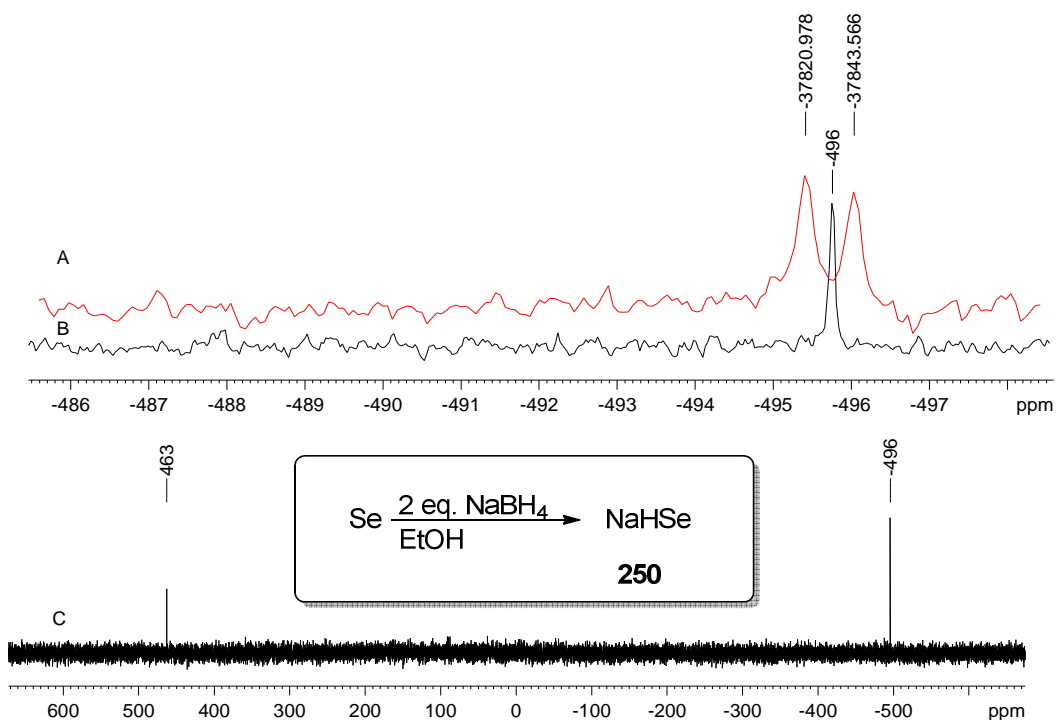
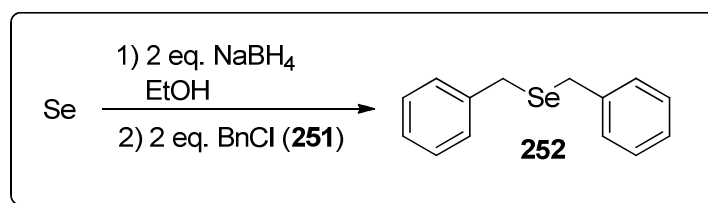


Figura 74. Ampliações dos espectros de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (A) e RMN de ^{77}Se (B) do composto **250**. Em (C), espectro inteiro.

Foi adicionado à solução de NaHSe (**250**), dois equivalentes de cloreto de benzila (**251**) e imediatamente foi observada a precipitação de um sólido branco. Foram então obtidos espectros de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e ^{77}Se . Foi possível identificar a presença do derivado **252** como produto majoritário (Esquema 76).



Esquema 76. Obtenção do seleneto **252**.

O espectro de RMN de ^{77}Se acoplado à núcleos de hidrogênio mostrou um tripleto com deslocamento químico de 333 ppm com $J = 13$ Hz (Figura 75).

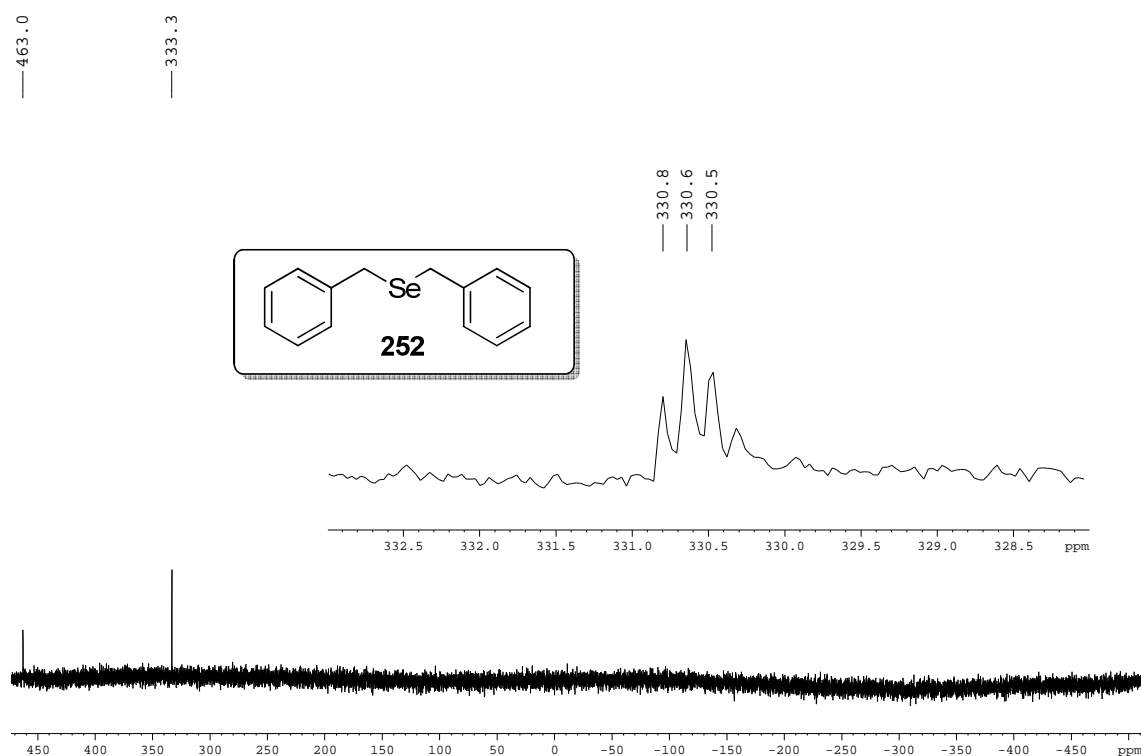
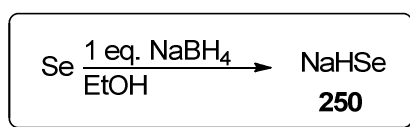


Figura 75. Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal com deslocamento químico de 333 ppm.
Composto **252**.

Para o segundo experimento, foi realizada a redução de selênio elementar com um equivalente de hidreto de boro e sódio, nas mesmas condições do experimento anterior (Esquema 77). Ao fim da redução, foi observada uma solução avermelhada. Foram adquiridos espectros de RMN de ^{77}Se e de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$. Os sinais dos espectros foram idênticos aos mostrados no primeiro experimento, tendo o NaHSe (**250**) como único produto da reação.



Esquema 77. Reação de redução de selênio elementar com 01 equivalente de hidreto de boro e sódio.

Foi adicionado à essa solução, um equivalente de cloreto de benzila (**251**) e observado a formação de uma mistura de compostos, caracterizados como benzil selenol (**253**) com sinal em deslocamento químico de 84 ppm, dibenzil seleneto (**252**) com deslocamento químico de 330 ppm, e dibenzil disseleneto (**254**), com sinal em deslocamento químico de 402 ppm (Figura 76).

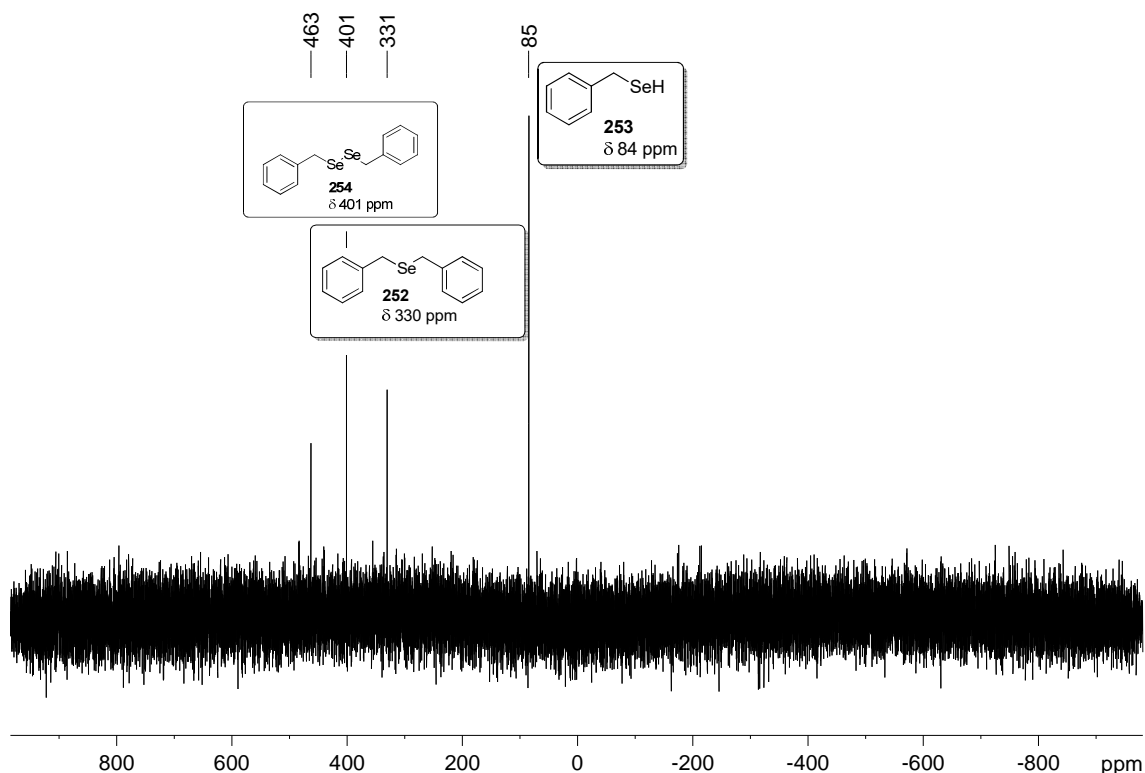


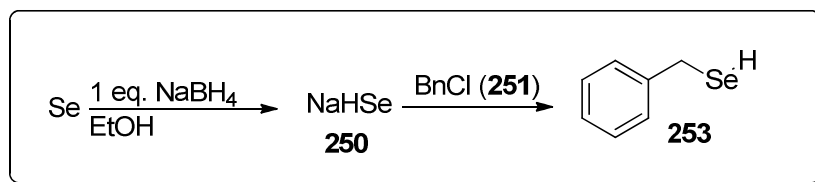
Figura 76. Mistura obtida pela adição de BnCl (**251**) à solução do experimento dois.

A presença da mistura de compostos indicou a presença dos íons HSe^- e Se_2^{2-} em solução, provenientes de um erro de estequiometria. Foi realizado um novo experimento com as mesmas condições, porém a solução avermelhada obtida ao fim da redução foi titulada com uma solução de NaBH_4 em etanol, até o desaparecimento da coloração. Foi testada a oxidação do selenol **253** borbulhando gás O_2 na solução e não foi observada a formação do disseleneto **254**.

Foram realizados experimentos de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$, sendo observado o mesmo sinal com deslocamento químico de -496 ppm, na forma de duplete.

À essa solução, foram adicionados dois equivalentes de cloreto de benzila (**251**) e novos espectros de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ foram adquiridos.

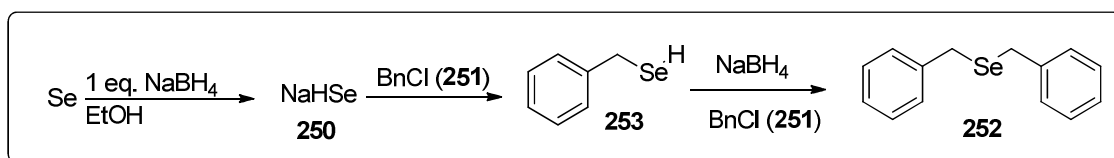
O único sinal observado foi com deslocamento químico de 84 ppm na forma de duplo-triplete com $J^1 = 22$ Hz e $J^2 = 13$ Hz, confirmando a estrutura do selenol **253** (Esquema 78).



Esquema 78. Redução de selênio elementar com um equivalente de NaBH_4 e alquilação com **250**.

No mesmo tubo contendo **253**, foi adicionado quantidade equivalente de solução de NaBH_4 em etanol. Foi observada rápida evolução de gás, o que indicou que o hidreto de boro e sódio abstraiu o hidrogênio ácido ($\text{pKa} \sim 11$) do selenol, formando selenolato de benzila **255**. Foi adquirido espectros de RMN de ^{77}Se em toda a janela espectral de 3000 ppm, e nenhum sinal foi observado (Esquema 79).

Foi então adicionado um equivalente de cloreto de benzila (**251**) e adquirido novos espectros de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$. Foi detectado apenas um sinal em 330 ppm referente ao composto **252** (Figura 77).



Esquema 79. Etapas do experimento: redução do selênio elementar, obtenção de **253** e **252**.

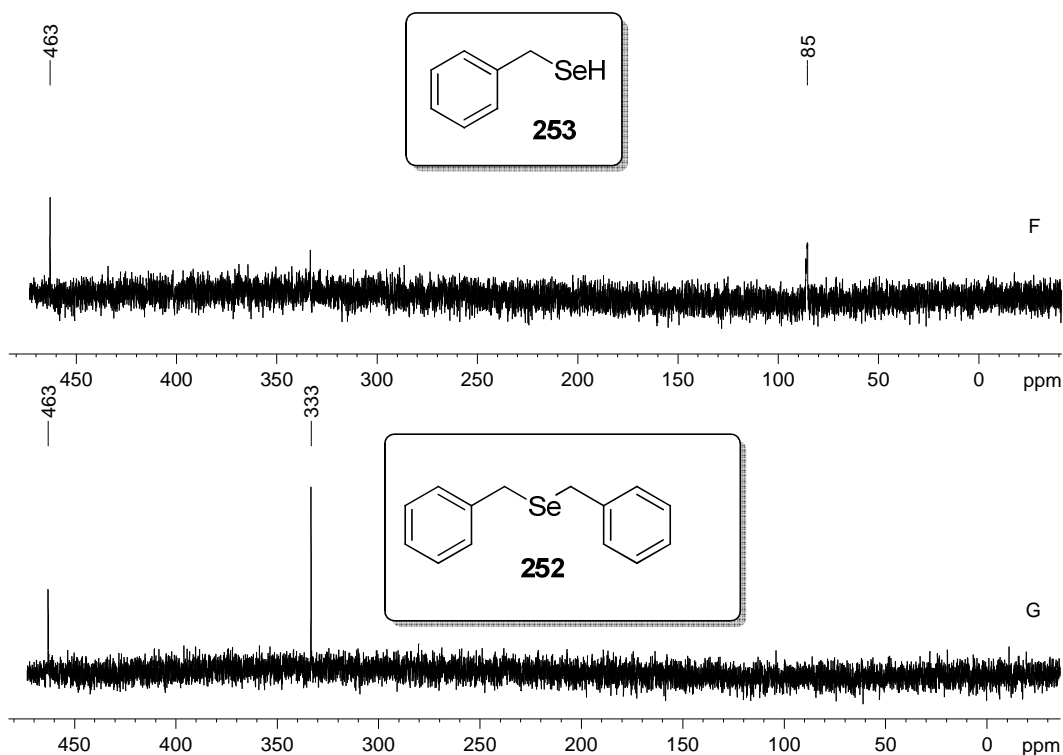
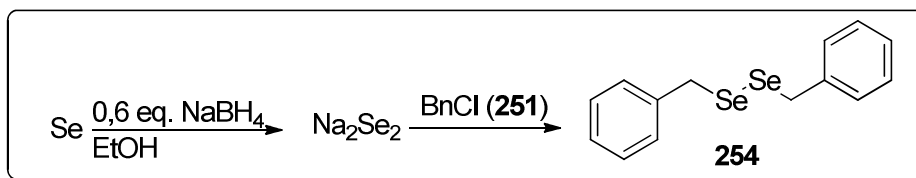


Figura 77. Espectros de RMN de ^{77}Se do composto **253** (F) e **252** (G).

Pela reação de três equivalentes de selênio elementar com dois equivalentes de hidreto de boro e sódio, foi obtido uma solução de Na_2Se_2 . A reação ocorreu com agitação em etanol por duas horas a 70°C , resultando em uma solução vermelho-intenso (Esquema 80).^[72]

Essa solução foi transferida para o tubo de RMN, previamente purgado com atmosfera inerte, e então foram realizadas a aquisição dos espectros. Ao longo de toda janela espectral não foi observado nenhum sinal que pudesse ser atribuído ao íon Se_2^{2-} .

À essa solução, foi adicionado quantidade equivalente de cloreto de benzila (**251**). Imediatamente a solução se tornou turva com sólido branco. Foram adquiridos espectros de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e único sinal detectado foi atribuído ao disseleneto **254**, com deslocamento químico de 402 ppm na forma de tripleto com $J = 15$ Hz (Figura 78).^[73]



Esquema 80. Redução de selênio elemental para obtenção de Na_2Se_2 e alquilação com BnCl (**251**).

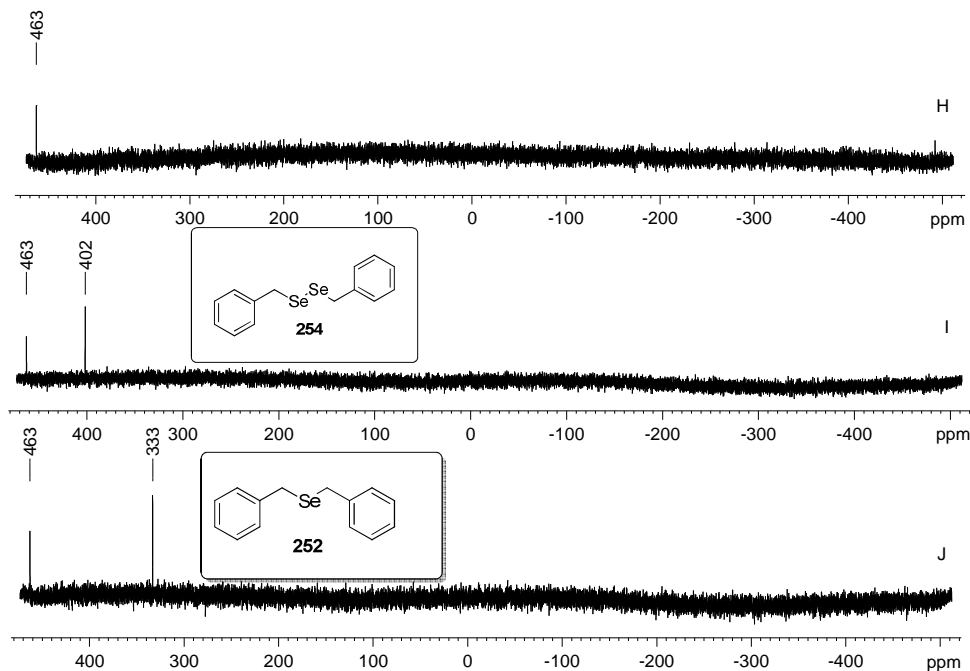
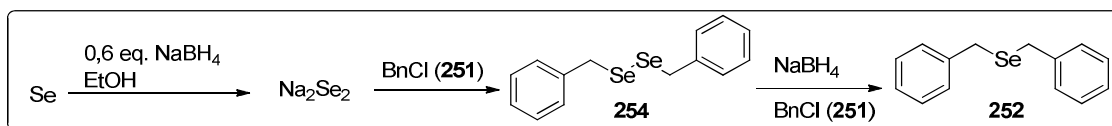


Figura 78. Espectro de RMN de ^{77}Se de Na_2Se_2 (H), **254** (I) e **252** (J).

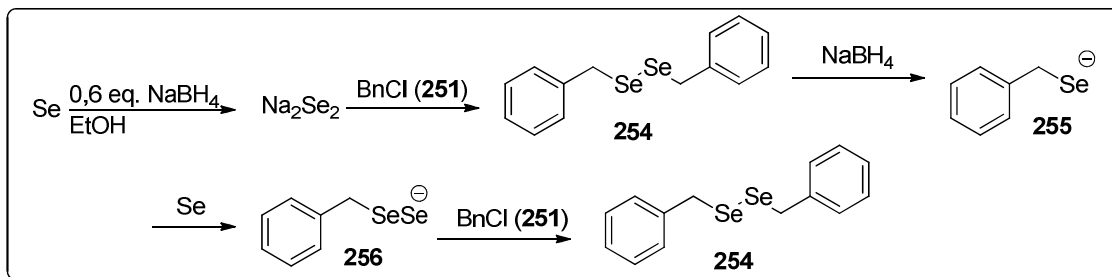
O composto **254** foi reduzido com solução de NaBH_4 em etanol no tubo de RMN. O intermediário benzil selenolato **255** novamente não foi detectado nos espectros de RMN obtidos. Foi adicionada quantidade equivalente de cloreto de benzila e adquirido espectro de RMN de ^{77}Se “J” (figura acima). Foi observado a presença do sinal de **252**, em 330 ppm (Esquema 81).



Esquema 81. Obtenção de **252** pela redução de **254**.

O último experimento realizado foi a redução do composto **254** com solução de NaBH_4 em etanol e adição de selênio elemental. A redução do disseleneto **254** forneceu o selenolato **255**, que não possuiu sinal detectado nos experimentos de RMN realizados.

O intermediário disselenolato **256** também não apresentou sinal nos espectros de RMN de ^{77}Se adquiridos. Foi então adicionado cloreto de benzila (**251**) de modo a alquilar **265** e regenerar **254** (Esquema 82 e figura 79).



Esquema 82. Obtenção de **254**.

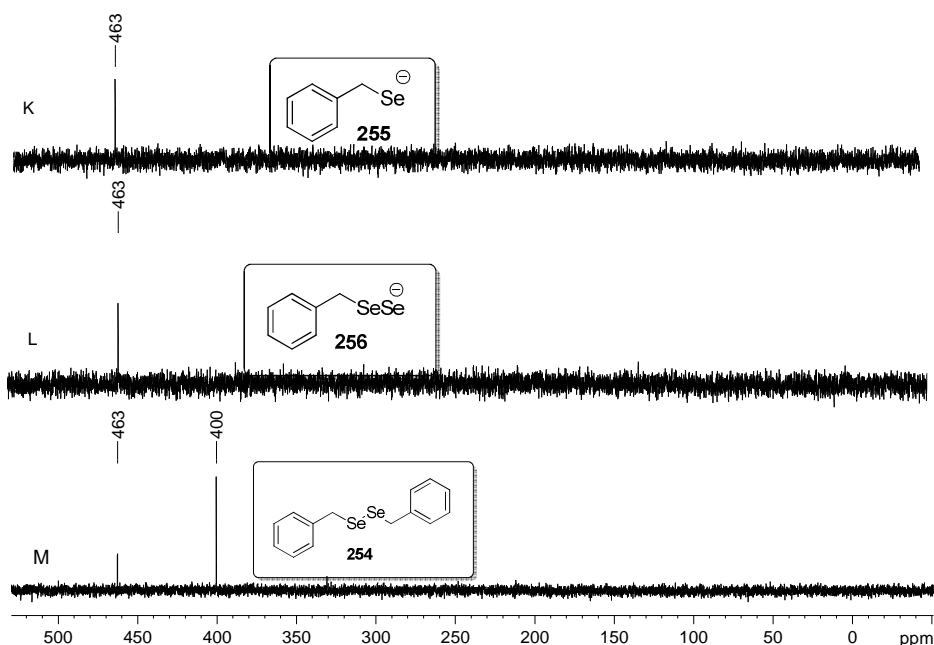
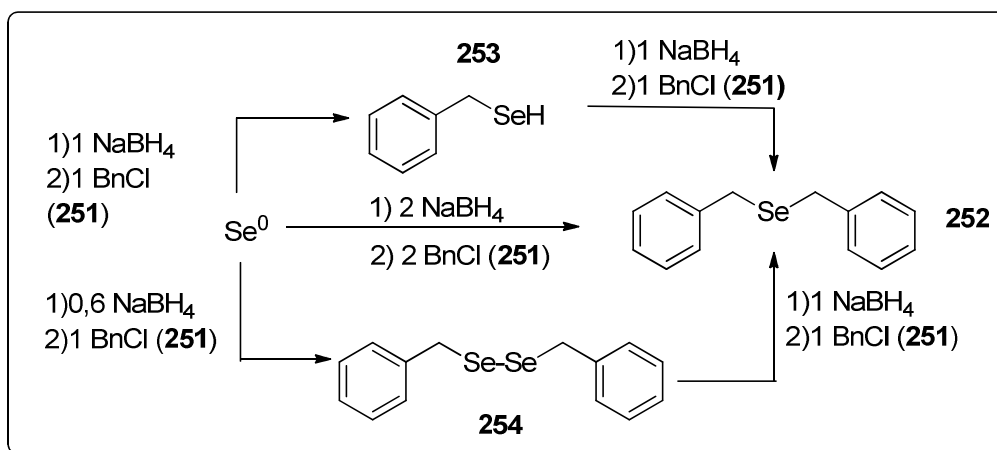


Figura 79. Espectros de RMN de ^{77}Se dos intermediários **255** (K), **256** (L) e formação de **254** (M).

O esquema 83 abaixo resume as operações realizadas.



Esquema 83. Resumo dos experimentos realizados.

4) Conclusões

Foi possível desenvolver uma nova metodologia de síntese de oxazolinas funcionalizadas na posição alfa a partir da inversão da polaridade, o que permitiu a obtenção de uma série de compostos que possuem caráter de ligantes para metais de transição.

O composto hidróxi-metileno oxazolina **151** apresentou alta capacidade de coordenação com núcleos de cobre (II) sob estequiometria 2N2O. Esse complexo apresentou capacidade catalítica razoável e mesmo com induções enantioméricas baixas (próximas a 30% de e.e.) a inversão da esteoquímica do produto em função do solvente utilizado abre grande perspectiva no estudo dessa catálise.

O composto **244** formou dois compostos de coordenação quando ligados a núcleos de cobre (II) sendo assim descartados para os testes de catálises de adição nitro-aldol, mas certamente o entendimento dessa coordenação poderá ser útil na aplicação de outras catálises.

A síntese do triazol **158** abriu uma nova perspectiva na síntese de ligantes oxazolinas, e assim que otimizada sua forma de obtenção será uma nova ferramenta em catálise assimétrica usando metais de transição, assim como para química medicinal, uma vez que compostos 1, 2, 3 triazóis apresentam alta atividade biológicas.

O uso da biocatálise como ferramenta na síntese de ligantes 2-oxazolinas como os compostos (*S*) e (*R*)-**155** se mostrou eficaz, bem como permitiu a síntese de uma

nova classe de compostos até então não exploradas na literatura como ligantes indutores de assimetria. Os resultados preliminares apontam um leve excesso enantiomérico na catálise assimétrica de Henry, o que nos motiva a otimização.

Os compostos teluro-oxazolina estudados apresentaram degradação quando na presença de oxigênio e luz ambiente. O composto **170**, com substituinte butila, teve como produtos principais de degradação 2, 4, 4 trimetil-2-oxazolina (**220**) e butanol (**221**) detectados.

Para o derivado **255**, com substituinte decila, foram detectados como principais produtos de degradação o composto **220**, o aldeído **235** e também dec-1-eno (**234**), decanal (**236**) e ditelureto de didecila (**226**). A presença do composto **234** indicou a possibilidade de um processo de β -eliminação no mecanismo de degradação.

Para o derivado **174**, com substituinte fenila, foram detectados os compostos **220**, **235** e **177**, além do mono-telureto **238**. Esse composto apresentou estabilidade em ambiente sem de oxigênio e luz. Foi observado também que a degradação do composto **174** pode ocorrer termicamente, formando os mesmos compostos, com exceção de **235** em atmosfera sem oxigênio.

Um mecanismo proposto para a foto-degradação dos derivados sintetizados segue o mecanismo de Cava e colaboradores, pelo rearranjo sigmatrópico do intermediário **174**.

Estudos envolvendo a redução de selênio elementar por hidreto de boro e sódio mostraram que há dependência com a estequiometria da adição de redutor na obtenção do íon NaHSe. Também foi observado que o uso de dois equivalentes de redutor não forma o íon Se^{2-} como a literatura relata.

O derivados selenol **253**, dibenzil seleneto **252** e dibenzil disseleneto **254** foram detectadas por espectroscopia de RMN e o método descrito forneceu esses compostos com seletividade.

Os intermediários aniônicos **255**, **256** e o íon Se_2^{2-} não possuíram sinal nos espectros de RMN.

5) Material e método

5.1) Generalidades

Os reagentes utilizados foram marca Aldrich, Acros, Vetec, RPE e Merck e foram devidamente tratados, bem como os solventes utilizados nas sínteses. O evaporador rotativo utilizado marca Buchi com trompa de água para redução da pressão (aproximadamente de 25 mmHg). As purificações cromatográficas em coluna foram realizadas de maneira rápida, empregando sílica flash sob pressão.

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram obtidos em um espectrômetro Bruker DPX200, com campo fixo de 4,9 Teslas, operando em 200 MHz para o núcleo de hidrogênio ou AVANCE 400, com campo fixo de 9,2 Teslas, operando em 400 MHz para o núcleo de hidrogênio. Os deslocamentos químicos expressos em ppm em função do deslocamento do TMS (0,00 ppm) no caso dos espectros de hidrogênio e carbono. Para os espectros de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$, realizados em um equipamento Bruker AVANCE 400, com campo fixo de 9,2 Teslas, operando em 76,36 MHz para o núcleo de selênio, foi usado como referência um capilar contendo uma solução de disseleneto de difenila em CDCl_3 com deslocamento de 463 ppm. Para os espectros de RMN de ^{125}Te , realizados em um equipamento Bruker AVANCE 400, com campo fixo de 9,2 Teslas, operando em 124,5 MHz para o núcleo de telúrio, foi usado como referência interna um capilar contendo uma solução de ditelureto de difenila em CDCl_3 com deslocamento de 422 ppm. As constantes de acoplamento foram medidas em Hz.

Os espectros de infravermelho foram obtidos em um espectrômetro BOMEM MB100. As massas foram medidas em uma balança analítica *acculab VI-1mg*. As medidas de desvio óptico foram realizadas em um polarímetro JASCO P-2000 com cela de 1 cm de caminho óptico e clorofórmio como solvente.

Os espectros de massas com ionização por impacto eletrônico (IE+ 70eV) foram obtidos em um CG-MS Shimadzu QP-5050A com coluna capilar DB-5 com injetor do modo *split* a 250°C com programação de temperatura de 50°C iniciais por 1 minuto, rampa de 7°C/minuto até 250°C por 10 minutos com fluxo de hélio de 1mL/minuto. A espectrometria de massas de alta resolução foi realizada na Central Analítica da USP – Universidade de São Paulo em um equipamento Bruker Dantomics microTOF.

As análises de cromatografia em fase líquida foram obtidas em um HPLC Shimadzu LC-6AD com coluna Phenomenex Lux 3u Cellulose-1, 250 x 4.6 mm, fase móvel 8:2 hexano/*iso*-propanol com fluxo de 0,8 ml/min.

Os espectros de EPR foram obtidos a partir de uma solução congelada a 77 K em um espectrômetro Bruker EMX Micro-X e simulados no programa EasySpin. Os espectros de emissão de luz ultravioleta foram obtidos em um espectrofluorímetro Shimadzu RF-5301-PC, com cela de quartzo com caminho óptico de 1,0 cm, com *split* de feixe de 3,0.

Os ensaios de catálise foram realizados em um dispositivo *homemade*, que consiste em um bloco de alumínio com temperatura controlada digitalmente, agitação magnética em “*vials*” de 4 mL.

5.2) Síntese de α -tosiloximetileno - 4, 4 dimetil-2-oxazolina (123):

Em um balão de 50 mL de fundo redondo com uma boca, junta esmerilhada, atmosfera inerte e agitação magnética denominado de A, foram adicionados 0,26 g (6 mmol) de NaH disperso em 60% em óleo mineral e 10 mL de THF seco. Em outro balão de 20 mL com uma boca, denominado de B, foram adicionados 0,84 g (6 mmol) de hidróxi-oxazolina (**121**) e 10 mL de THF seco. A mistura do balão B foi adicionada gota-a-gota via seringa no balão A à 0° C e agitada por 30 minutos. Enquanto isso, em um balão de 20 mL com uma boca denominado de C, foram adicionados 1,24 gramas (6,5 mmol) de cloreto de tosila e 10 mL de THF seco. Essa mistura foi adicionada via seringa gota-a-gota à mistura do balão A, ao qual foi adaptado um condensador de refluxo. Essa nova mistura foi aquecida a refluxo por 2 horas e a reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Após o equilíbrio estabelecido, foi adicionado 10 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separada as fases em um funil de separação e extraído da fase aquosa com 3x10mL de acetato de etila. As porções orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio, filtrada e concentradas em um evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado por coluna cromatográfica com fase móvel composta de 1:1 hexano/acetato de etila. Rendimento: 94%. Sólido branco.

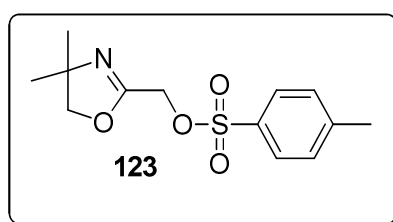
Dados espectroscópicos

RMN de ^1H : (200 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C : (50 MHz CDCl_3): δ 21,6; 27,9; 63,1; 67,5; 79,6; 128,3; 129,9; 132,4; 145,3; 158,7.

IV em cm^{-1} : 1675; 2150; 3095 e 3342

HRMS (ESI+) calcd. Para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{SH}$ [M+1] 284,0956, encontrado: 284,0958.



5.3) Síntese de α -tosiloximetileno-4-(*S*)-isopropil-2-oxazolina (150):

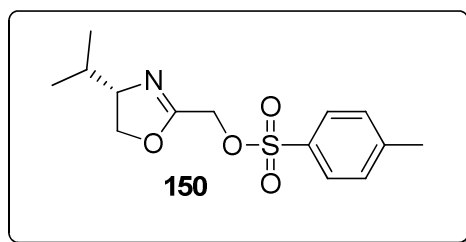
Mesmo procedimento de síntese de **123**. Rendimento: 95%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,83 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,67 (oct, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,94 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 9,6, 8,3$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,35 m, 7,82 m;

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): δ 18,2; 18,7; 21,7; 32,4; 62,9; 70,9; 72,3; 128,2; 129,9; 132,4; 145,2; 160,1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -53,43$ (CHCl_3 c = 5,0)



5.4) Síntese de α -1(*R*),2(*S*),5(*R*)-Mentinoximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (**152**):

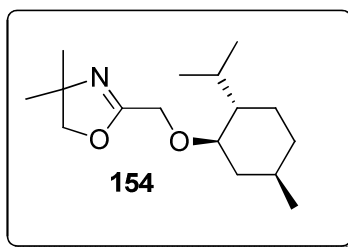
Em um balão de 25 mL com uma boca, fundo redondo, junta esmerilhada, atmosfera inerte e agitação magnética, foram adicionados 0,22 g de (-)-mentol (**154**) (1,47 mmol) e 2 mL de THF seco e quantidade analítica (~1 mg) de 1,10 fenantrolina. Foi então adicionado n-BuLi até a viragem do indicador, e então adicionado nesse balão uma mistura contendo 0,38 mg (1,34 mmol) de tosil-oxazolina **123** e 1 mL de THF seco, via seringa gota-à-gota, a 0°C. O banho de gelo foi retirado e a mistura foi agitada até a temperatura ambiente e, posterior refluxo por 2 horas, quando se atingiu o equilíbrio, acompanhado por cromatografia gasosa e em placa fina. Foi então, adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separado as fases em um funil de separação, a fase aquosa foi lavado 3X10 mL de acetato de etila, as fases orgânicas foram concentradas e secas com sulfato de magnésio, resultando em um óleo que foi purificado com coluna cromatográfica, com fase móvel de 1:1 hexano/acetato de etila e o produto com r.f. de 0,7. Rendimento 85%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,77 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J = 2,3$ Hz, 6H), 1,6 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 3,1 (td, $J = 3,5, 10,0$ Hz, 1H), 4,0 (s, 2H), 4,1 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,2 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): δ 20,9; 22,2; 23,3; 25,4; 25,6; 28,2; 31,5; 34,4; 40,0; 47,9; 63,1; 67,9; 79,3; 79,8; 163,1.

IV em cm^{-1} : 1668; 2960.



5.5) Síntese de α -1(*R*),2(*S*),5(*R*)-Mentinoximetileno-4(*S*)-isopropil-2-oxazolina (153):

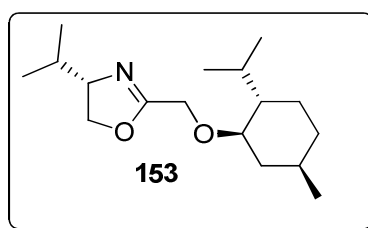
Mesmo procedimento de síntese de **152**. Rendimento: 90%. Óleo amarelo pálido.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,76 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,76 (oct, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,24 (dsept, $J = 6,8, 2,6$ Hz, 1H), 3,16 (dt, $J = 10,0, 3,5$ Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 4,00 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 4,15 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 4,21 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 4,29 (dd, $J = 9,6, 7,8$ Hz, 1H);

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): δ 16,2; 18,2; 18,7; 20,9; 22,2; 23,3; 25,4; 31,5; 32,5; 34,5; 40,2; 48,0; 62,9; 70,3; 72,0; 79,7; 164,6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -162,89$ (CHCl_3 $c = 5,0$)



5.6) Resolução cinética enzimática do (*R*, *S*)-1-fenil-etanol (156):

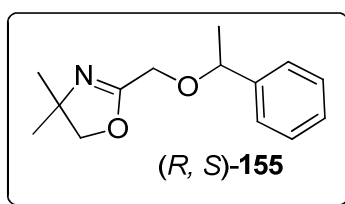
Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 25 mL, foram adicionados 1,22 g (10 mmol) de (*R*, *S*)-1-fenil-etanol (**156**), 0,34 g (40 mmol) de acetato de vinila, 0,10 g de enzima suportada CAL-b e 10 mL de hexano. A mistura foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente, filtrada e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O bruto da reação foi purificado por cromatografia líquida *flash* fase móvel composta por mistura de hexano e acetato de etila em proporção de 9:1. Os produtos foram analisados em cromatografia gasosa em fase quiral. O tempo de retenção do éster (*R*)-acetato de 1-

fenil-etila (**158**): 6,7 minutos com 99% de excesso enantiomérico e 47% de rendimento.
 Álcool (*S*)-1-fenil-etanol: 7,64 minutos, 99% de excesso enantiomérico e 49% de rendimento

O éster (*R*)-(**158**) foi transformado no respectivo álcool (*R*)-(**156**) pela hidrólise em metanol/água e K_2CO_3 , em 99% de rendimento e 99% de excesso enantiomérico.

5.7) Síntese de α -(*R, S*)-((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (**155**):

Mesmo procedimento de síntese de **152**. Rendimento: 7%. Óleo amarelo pálido.



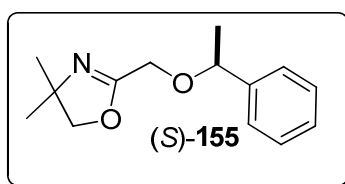
Dados espectroscópicos

RMN de 1H (200MHz, $CDCl_3$): δ 1,24 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,50 (d, $J^1 = 7,3$ Hz, 3H), 3,70 (d, $J^1=10,9$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J^1 = 10,5$ Hz, 2H), 4,52 (q, $J^1 = 7,3$ Hz, 1H), 7,21-7,39 (m, 5H);

RMN de ^{13}C (50 MHz $CDCl_3$): 23,9; 28,2; 28,3; 65,3; 67,1; 79,2; 126,4; 127,7; 128,9; 129,9; 142,6; 165,5.

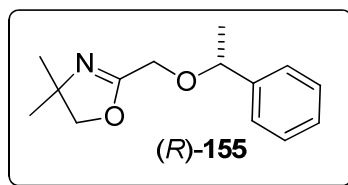
5.8) Síntese de α -(*S*)-((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (**155**):

Mesmo procedimento de síntese de **152**. Rendimento: 60%. Óleo amarelo pálido.



5.9) Síntese de α -(*R*)-((1-feniletóxi)-metil)-metileno-4, 4-dimetil-2-oxazolina (**155**):

Mesmo procedimento de síntese de **152**. Rendimento: 40%. Óleo amarelo pálido.

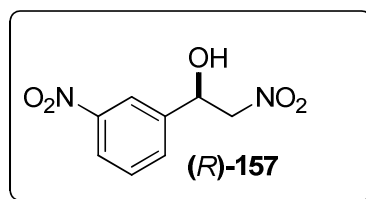


5.10) Método padrão para testes de catálise assimétrica em reações de Henry:

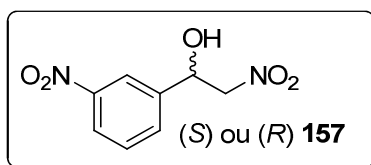
Em um vial de 4 mL foram adicionados 0,02 g (0,1 mmol) de acetato de cobre (II) monohidratado e 2 mL de solvente apropriado. Após solubilização do sal, foi adicionada quantidade equivalente do ligante (0,2 mmol). Essa mistura foi homogeneizada sob agitação magnética. Após 30 minutos foram adicionados 153 mg (1 mmol) de 3-nitro-benzaldeído (**156**) e 0,6 mL (10 mmol) de nitrometano. Essa nova mistura foi agitada com temperatura controlada pelo tempo adequado (ver discussão). Essa solução foi purificada por cromatografia líquida em coluna modo flash usando fase móvel 1:1 hexano/acetato de etila. Rendimento: 90%, óleo amarelo.

Dados espectroscópicos

$[\alpha]_D^{25}$: +8,6, $c = 10$, etanol.



Para as análises de CLAE, filtrou-se 0,5 mL de uma alíquota em sílica para retenção do catalisador usando etanol como fase móvel (aproximadamente 3 mL). Essa solução foi concentrada em evaporador rotativo e diluída em isopropanol grau HPLC de modo a formar uma solução com concentração de 5000 ppm. Essa solução foi analisada por cromatografia em fase líquida.



5.11) Síntese de α -azido-metileno, 4,4-dimetil-2-oxazolina (**161**):

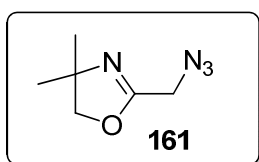
Em um balão de fundo redondo com capacidade para 25 mL, foram adicionados 0,28 g (1 mmol) de tosil-oxazolina **123**, 0,32 g de NaN_3 e 10 mL de metanol. A mistura foi aquecida a temperatura de refluxo por duas horas, resultando em uma mistura roxo intenso. O solvente foi evaporado em evaporador rotativo e o bruto da reação purificado por cromatografia líquida com fase móvel composta por hexano e acetato de etila 2:1. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN de ^1H e infravermelho. 60% de rendimento de óleo amarelo.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 1,33 (s, 6H), 3,94 (s, 2H), 4,04 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 28,2; 46,1; 67,5; 79,7; 160,5

IV em cm^{-1} : 1656, 2115.

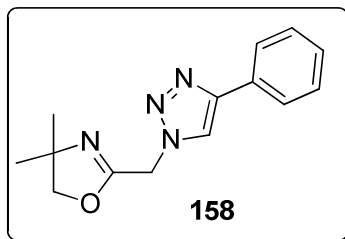


5.12) Síntese de α -(4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-metileno-4, 4, dimetil-2-oxazolina (**158**)

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 25 mL, foram adicionados 0,10 g (1 mmol) de fenil-acetileno (**162**), 0,15 mg (1 mmol) de azida **161** e 2 mL de etanol. Após homogeneização da mistura, 0,02 g de cloreto cuprico dihidratado foram adicionados. Imediatamente a solução tornou-se castanha escura. O produto foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água. O solvente foi evaporado e o bruto da reação purificado em cromatografia líquida com fase móvel composta por mistura de hexano e acetato de etila, em razão de 1:1. Rendimento 55% de óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 1,30 (s, 6H), 4,02 (s, 6H), 5,43 (s, 2H), 7,26-7,53 (m, 3H), 7,85-7,93 (m, 2H), 8,01 (s, 1H).

**5.13) Síntese de α -Butloximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (157):**

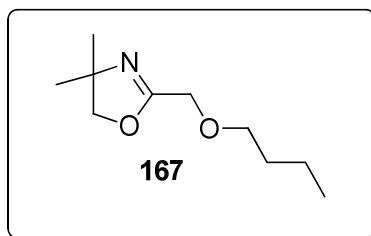
Mesmo procedimento de obtenção de **152**. Rendimento 80%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,4 (m, 2H), 1,6 (m, 2H), 3,52 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,9 (s, 2H), 4,1 (s, 2H);

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 13,5; 18,8; 27,9; 31,1; 64,9; 66,8; 71,0; 78,9; 162,2.

IV em cm^{-1} : 1103; 1679.

**5.14) Síntese de α -Butilsulfeto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (168):**

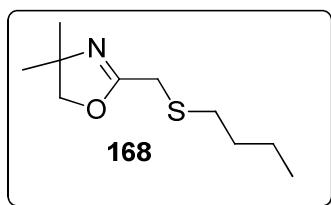
Em um balão de 50 mL de fundo redondo, uma boca com junta esmerilhada, agitação magnética e atmosfera inerte, foram adicionados 0,06 g (1,8 mmol) de enxofre elementar e 1,5 mL de THF seco e resfriado à 0°C . A mistura foi posta em agitação e foi adicionado 1,51 mL de n-BuLi (volume suficiente para viragem da coloração característica) e agitou-se por 10 minutos, aumentando a temperatura até a ambiente. Foi adicionado uma solução contendo 0,48 g (1,75 mmol) de tosil-oxazolina **123** e 1,5 mL de THF seco via cânula. A mistura foi acompanhada por cromatografia gasosa e em camada delgada por 30 minutos, onde não se observou mais evolução na reação. Foi

adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila, separado as fases e a aquosa lavado com 3X10 mL de acetato de etila. As fases orgânicas foram reunidas, secas com sulfato de magnésio e concentradas em evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado em coluna cromatográfica, resultando no composto **168**. Rendimento 80%. Óleo levemente amarelado.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,62 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 4,0 (s, 2H);

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 13,5; 21,7; 28,1; 28,2; 31,0; 31,8; 67,2; 79,4; 162,8.



5.15) Síntese de α -Butilseleneto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (**169**):

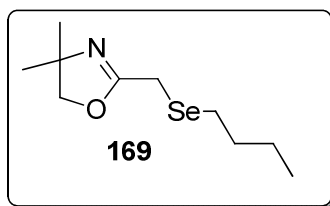
A partir de selênio elementar, mesmo procedimento da síntese de **168**, com exceção da temperatura inicial não ser de 0°C , mas sim ambiente durante toda reação. Rendimento: 78%. Óleo amarelo intenso.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,22 (s, 2H), 3,99 (s, 2H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 13,6; 17,1; 22,9; 24,9; 282; 32,2; 67,3; 79,5; 164,0.

RMN de ^{77}Se (76 MHz CDCl_3): δ 130.5 (quint, $J = 13,0$ Hz).



5.16) Síntese de α -Butiltelureto-metileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (170):

A partir de telúrio elementar, mesmo procedimento da síntese de **169**. Rendimento não determinado devido a instabilidade de **170** ao oxigênio e luz.

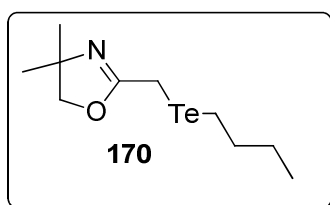
Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,26 (s, 6H), 1,37 (m, 2H), 1,79 (quint, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,99 (s, 2H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): -6,6; 5,7; 13,4; 25,0; 27,9; 33,9; 67,3; 79,4; 166,2.

RMN de ^{125}Te (126 MHz CDCl_3): δ 386 s.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NOTeH}$ [M+1] 300.0607, encontrado: 300,0599.



5.17) Síntese de α -Feniloximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina (171):

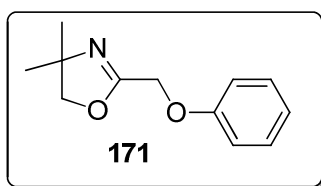
Em um balão de 25 mL de fundo redondo e uma boca com junta esmerilhada, adaptado com agitação magnética e condensador de refluxo, foram adicionados 0,41 g (1,44 mmol) de tosil-oxazolina **123** e 10 mL de acetona. Então, foram adicionados 0,14 g (1,5 mmol) de fenol e 0,41 g (3 mmol) de carbonato de potássio. A mistura foi posta em agitação e refluxo, acompanhada por cromatografia de camada delgada e gasosa e, cerca de 24 horas depois estabeleceu-se o equilíbrio. Foi adicionado 5 mL de água destilada e 10 mL de acetato de etila. As fases foram separadas em um funil de separação, a fase aquosa foi lavada com 3X10 mL de acetato de etila, as fases orgânicas reunidas, secas com sulfato de magnésio e concentradas em evaporador rotativo, resultando em um óleo que foi purificado em cromatografia flash com fase móvel 1:1 hexano / acetato de etila. Rendimento 85%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 1,30 (s, 6H), 3,99 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 6,99 (m, 3H), 7,27 (m, 2H);

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 27,9; 62,5; 67,1; 79,1; 114,5; 121,3; 129,2; 157,8; 161,1.

IV em cm^{-1} : 1677, 3440.



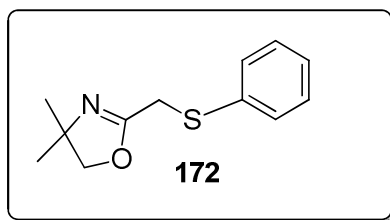
5.18) Síntese de α -Metileno-(fenil-sulfeto)-4,4-dimetil-2-oxazolina (172):

Em um balão de 25 mL contendo 0,22 mg (1 mmol) do dissulfeto **175** com duas bocas de juntas esmerilhadas, uma adaptada com um septo e outra com um dispositivo de adição de sólidos contendo 0,07 g (2 mmols) de NaBH_4 , foi adicionado 3 mL de THF anidro e o sistema inteiro desoxigenado por 30 minutos com fluxo de hélio sob ultrassom. Após, foi adicionado o NaBH_4 em uma porção, e sob agitação magnética adicionado 1 mL de etanol desoxigenado. Foi evoluída grande quantidade de hidrogênio e após 30 minutos a solução ficou incolor. Após 30 minutos de agitação, foi adicionado via cânula uma solução desoxigenada contendo 2 mL de THF seco e 566 mg (2 mmols) de tosil-oxazolina **123**. Após 3 horas de agitação, a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3x10) e água destilada, as fases orgânicas foram reunidas, secas com MgSO_4 e concentradas em um evaporador rotativo. O óleo resultante foi purificado em coluna cromatográfica 2:1 hexano/acetato de etila, o que resultou em 75% de rendimento de um óleo amarelo pálido.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,19 (s, 6H), 3,66 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,29-7,42 (m, 2H),

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 28,1, 31,2, 67,4, 79,6, 126,9, 128,9, 130,4, 134,7, 162,



5.19) Síntese de α -Metileno-(fenil-seleneto)-4,4-dimetil-2-oxazolina (**173**):

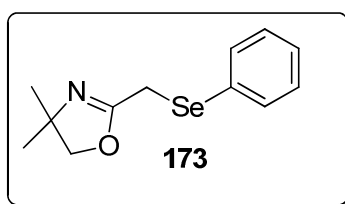
Mesmo procedimento de síntese de **172**. Rendimento: 97%, óleo amarelo pálido.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,17 (s, 6H), 3,57 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 7,25-7,28 (m, 3H), 7,57 (m, 2H),

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 22,1, 28,0, 67,3, 79,6, 127,7, 129,5, 133,6, 163,1

RMN de ^{77}Se (76 MHz CDCl_3): 331,5 (t, $J = 13,5$ Hz)



5.20) Síntese do telureto de fenil-metileno-2-(4,4 dimetil)-2-oxazolina (**174**)

Em um balão de fundo de redondo de 25 mL acoplado a um condensador de refluxo, com agitação magnética e atmosfera inerte de nitrogênio foram adicionados 0,20 g de ditelureto de difenila (**177**), 5 mL de THF anidro e 0,07 g de lítio metálico devidamente desencapado, limpo e em pedaços pequenos. A mistura foi refluxada por 8 horas, resfriada a temperatura ambiente, retirado o excesso de lítio com uma espátula. A partir desse momento todos os cuidados com luz branca foram tomados. Foi então adicionado uma solução contendo 0,28 g de tosil-oxazolina **123** em 2 mL de THF anidro. Essa nova mistura foi refluxada por 30 minutos e acompanhada por cromatografia em placas e cromatografia gasosa com detetor FID. Após a confirmação da formação de um produto por CG-FID, o refluxo foi interrompido e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O sólido resultante foi suspenso em diclorometano e aplicado diretamente em uma coluna cromatográfica empacotada com sílica com fase móvel composta por uma mistura 1:1 hexano/acetato de etila. Foi isolada uma fração correspondente a 68% em

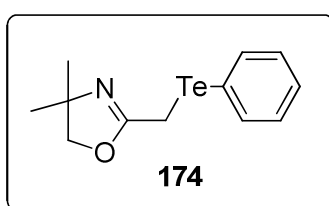
massa de um produto que foi analisado e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C e atribuído ao composto **174**.

Dados espectrais

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 1,16 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 7,24 (m, 3H), 7,81 (s 2H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): 0,1; 27,9; 67,3; 79,5; 128,3; 129,2; 129,9; 139,2; 165,0.

EM (I.E. $^+$) m/z: 77, 189 (pico base), 207, 220, 247, 319 (íon molecular).



5.21) Síntese do telureto de decil-metileno-2-(4,4 dimetil)-2-oxazolina (225)

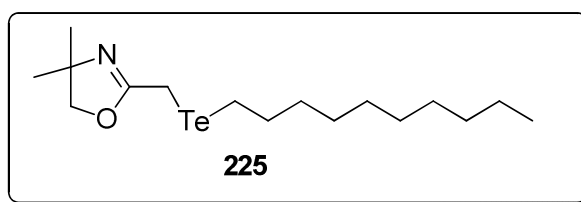
Em um balão de 25 mL com agitação magnética contendo 0,27 g do composto **226**, foram adicionados 5 mL de THF. Foram adicionados 0,07 g de lítio, devidamente desencapado e limpo, em pedaços. Essa mistura foi refluxada por 12 horas e então foi resfriado o sistema à temperatura ambiente. O excesso de lítio foi removido com auxílio de uma espátula e o balão foi purgado com atmosfera desoxigenada. Sob mesma atmosfera foi transferido uma solução contendo 283 mg de **123** com 2 mL de THF e essa nova solução foi mantida em agitação por mais 6 horas com cuidados para não entrar em contato com luz e oxigênio. A reação foi acompanhada por cromatografia em placa delgada. A solução foi concentrada no evaporado rotativo, protegida da luz, e o sólido residual aplicado em uma coluna cromatográfica *flash*. A mistura foi eluída com 1:1 hexano/ acetato de etila, as frações referentes ao produto formado reunidas e concentradas e analisada por RMN de ^1H , ^{13}C e CG-EM. Todas as operações foram realizadas sob proteção de luz e oxigênio. Rendimento: 60%.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,22-1,40 (m, 19H), 1,80 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,95 (s, 2H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): -6,5; 6,0; 14,1; 22,6; 27,9; 28,9; 29,2; 29,5; 31,8; 31,8; 32,0; 67,3; 79,4; 166.

EM (I.E^+) m/z: 43, 55, 69, 83, 98, 113 (pico base), 126, 170, 199, 236, 252, 270, 383 (íon molecular).



5.22) Método de degradação de 170

Em um tubo de RMN de 5 mm contendo 50 mg do composto **170** e 0,7 mL de CDCl_3 , foi borbulhado oxigênio com auxílio de uma bexiga e agulha. Durante esse processo o tubo foi iluminado com auxílio de uma lâmpada dicrômica de 25W à uma distância de 30 cm. Ao final de 40 minutos não se observou mais a presença de **170**. Também foi observado a presença de um sólido branco e o desaparecimento da coloração da solução.

5.23) Método de degradação de 225

Mesmo procedimento de degradação de **170**.

5.24) Métodos de degradação de 174

Em um balão de 25 mL com agitação magnética contendo 50 mg do composto **174**, foi adicionado 2 mL de diclorometano, com proteção de luz e oxigênio. A atmosfera do sistema foi trocada por oxigênio com auxílio de uma bexiga e a solução foi agitada sem sob luz branca. Aos primeiros 15 minutos de agitação foi realizada uma análise por cromatografia gasosa. O mesmo foi realizado após 60 minutos e 16 horas. O total desaparecimento dos sinais do composto **3** se deu com 60 minutos e a composição se manteve semelhante no tempo 16 horas. A cromatográfica em placa delgada revelou **3**

manchas possíveis de separação. Foi então realizado uma coluna cromatográfica dessa mistura, sendo separado as 3 manchas em 3 frações distintas denominadas F1, F2 e F3, em ordem crescente de eluição. A F1 é composta por uma mistura de ditelureto de difenila (**177**) e telureto de difenila (**238**). A F2 é composta por um produto com m/z 127 e Sinais característicos no RMN de ^1H do aldeído **235**. A F3 é composta por 2, 4, 4 trimetil -2-oxazolina (**117**).

5.25) Síntese de bis(Oximetileno-4,4-dimetil-2-oxazolina) (**159**):

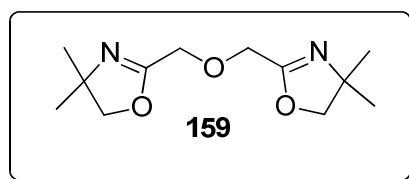
Em um balão de 25 mL com atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 0,13 g (3 mmol) de NaH na forma de dispersão em 60% de óleo mineral e 2 mL de THF seco. Foi então transferido uma solução contendo 0,38 g (3 mmol) de hidróxi-oxazolina (**121**) e 2 mL de THF seco à 0° C por 30 minutos. Foi adicionado uma solução de 2 mL de THF seco e 275 mg (1,44 mmol) de cloreto de tosila gota-a-gota. A Essa mistura foi agitada à temperatura ambiente por 12 horas. O solvente foi removido em evaporador rotativo e ao sólido residual, foi adicionado 6 mL de hexano e agitado por 10 minutos. Essa suspensão foi filtrada e a fase orgânica concentrada. Rendimento 96%. Óleo incolor.

Dados espectroscópicos

RMN de ^1H (200 MHz): δ 1,30 (s, 12H), 3,99 (s, 4H), 4,27 (s, 4H);

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): δ 28,2; 65,2; 67,1; 79,2; 161,5.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{H}$ [M+1] 241,1552, encontrado 241,1532.



5.26) Síntese do bis(oximetileno-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (**160**):

Mesmo procedimento de síntese de **159**. Rendimento: 80%, óleo amarelo pálido.

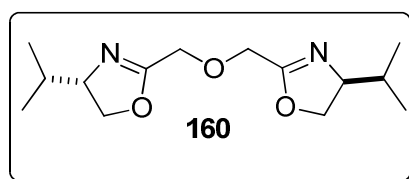
Dados espectroscópicos:

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.76 (oct, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.93 (m, 2H), 4.00 (dd, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.30 (m, 2H)

RMN de ^{13}C (50 MHz CDCl_3): δ 18,2; 18,8; 32,5; 65,3; 70,4; 72,2; 163,1.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ = não observado o desvio.

HRMS (ESI+) calcd para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]$ 291.1685. Encontrado 291.1679.

**5.27) Síntese de bis(Metileno-sulfeto-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (248):**

Em um balão de 25 mL de fundo redondo e uma boca com junta esmerilhada, adaptado com agitação magnética, foram adicionados 0,24 g (1 mmol) de $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ e 1,5 mL de etanol. Foi então transferido uma solução contendo 520 mg (1,9 mmol) de tosil-oxazolina **123** e 10 mL de etanol. A mistura foi posta em agitação por 3 horas. O mesmo procedimento de síntese de **159** foi tomado então. Rendimento: 94%. Óleo incolor.

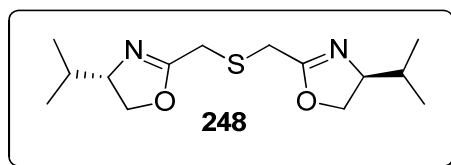
Dados espectroscópicos:

RMN de ^1H (200 MHz CDCl_3): δ 0,88 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,97 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 1,77 (oct, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,43 (s, 4H), 3,91 (m, 2H), 4,01 (dd, $J = 9,0, 7,8$ Hz, 2H), 4,30 (dd, $J = 9,5, 7,8$ Hz, 2H);

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 18,0; 18,7; 27,9; 32,5; 70,6; 72,8; 164,0.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -84,17$ (CHCl_3 c = 5,0)

HRMS (ESI+) calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{SH}$ $[\text{M}+1]$ = 285.1637. Encontrado 285.1630.



5.28) Síntese de bis(Metileno-seleneto-4(S)-isopropil-2-oxazolina) (249):

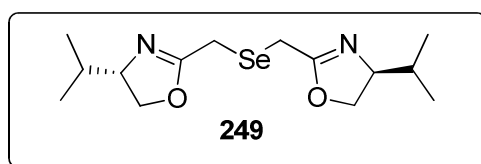
À um balão de 25 mL de 2 bocas esmerilhadas, adaptou-se um saco de adição de sólidos em uma das bocas com 0,040 g (0,5 mmol) de selênio elementar. No balão, adicionaram-se 0,038 mg (1 mmol) de NaBH₄ e sob atmosfera de argônio desoxigenado e 1,5 mL de etanol. Foi adicionado o selênio ao balão. Cerca de 30 minutos, após descoloração e forte liberação de hidrogênio, foi adicionada à essa solução, outra contendo 1,5 mL de etanol e 283 mg (1 mmol) de tosil-oxazolina **123**. Rendimento: 65%. Óleo amarelo.

Dados espectroscópicos

RMN de ¹H (400 MHz): δ 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 1,76 (oct, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,43 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,91 (ddm, *J* = 8,2, 7,6 Hz, 2H), 4,00 (dd, *J* = 9,0, 7,8 Hz, 2H), 4,29 (dd, *J* = 9,5, 7,8 Hz, 2H);

RMN de ¹³C (100 MHz): δ 18,1, 18,2, 18,8, 32,6, 70,7, 72,4, 165,2;

RMN de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz CDCl₃): δ 264 ppm.



5.29) Síntese de 252 pela alquilação do benzil selenol 253

Etapa 1: Em um tubo de RMN de 5 mm, sob atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 19,5 mg (0,25 mmol) de selênio elementar, 9,5 mg de NaBH₄ (0,25 mmol) e 1,0 mL de etanol anidro. Depois de 30 minutos, a evolução do gás foi cessada e resultou em uma solução vermelho-amarronzada. Essa solução foi analisada por RMN de ⁷⁷Se e ⁷⁷Se {¹H} e foi caracterizado NaHSe (**250**). RMN de ⁷⁷Se {¹H}: -496 ppm (⁷⁷Se RMN, *d*, 23 Hz).

Etapa 2: no mesmo tubo, contendo a solução acima descrita, foi adicionado 0,03 mL (0,25 mmol) de cloreto de benzila (**251**). Imediatamente a solução se tornou opaca e um precipitado branco foi observado. A solução resultante foi analisada por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ e o benzil-selenol (**253**) foi caracterizado. RMN $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ 83 ppm (^{77}Se RMN, *dt*, 23 and 11 Hz).

Etapa 3: 0,6 mL de uma solução de NaBH_4 em etanol ($0,4 \text{ mol.L}^{-1}$) (0,25 mmol) foi adicionada gota-a-gota. Depois de 30 minutos, a evolução do gás foi completamente cessada e então, 0,03 mL (0,25 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foi adicionado. O produto foi analisado por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$, sendo caracterizado seleneto de dibenzila (**252**) como produto principal. RMN $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ 330 ppm (^{77}Se RMN, *q*, 11 Hz).

5.30) Síntese de seleneto de dibenzila (**252**) no tubo de RMN de 5 mm.

Em um tubo de RMN de 5 mm com atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 19,5 mg (0,25 mmol) de selênio elementar, 19 mg (0,5 mmol) de NaBH_4 e 1,0 mL de etanol. Depois de 30 minutos, a evolução de gás foi cessada e uma solução incolor foi formada. Então, 0,07 mL (0,5 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foram adicionados. O produto foi analisado por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e seleneto de dibenzila (**252**) foi caracterizado. RMN $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ 330 ppm (^{77}Se RMN, *q*, 11 Hz).

5.31) Síntese de disseleneto de dibenzila (**254**):

Etapa 1: Em um vial de 4 mL com atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 39 mg (0,5 mmol) de selênio elementar, 13 mg (0,32 mmol) de NaBH_4 e 2,0 mL de etanol. A mistura foi agitada por 120 minutos a 70° e uma solução marrom avermelhada foi formada. Então 1,0 mL dessa solução foi transferida para um tubo de RMN de 5 mm sob atmosfera de nitrogênio. Essa solução foi analisada por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ e nenhum sinal foi detectado.

Etapa 2: No tubo contendo a solução descrita acima, 0,03 mL (0,25 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foram adicionados. Imediatamente, a formação de um sólido branco foi observada. Essa solução foi analisada por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ e disseleneto de dibenzila (**254**) foi caracterizado. RMN $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$: 401 ppm (^{77}Se RMN, *t*, 15 Hz).

Etapa 3: À solução descrita acima, 0,6 mL de uma solução de NaBH₄ em etanol (0,4 mol.L⁻¹) (0,25 mmol) foi adicionado gota-a-gota. Depois de 30 minutos a evolução de gás foi cessada e 0,03 mL (0,25 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foi adicionado. A solução resultante foi analisada por RMN de ⁷⁷Se e ⁷⁷Se {¹H} e seleneto de dibenzila (**252**) foi caracterizado. RMN ⁷⁷Se {¹H}: 330 ppm (⁷⁷Se RMN, *q*, 11 Hz).

5.32) Síntese do disseleno de dibenzila (**254**) em escala preparativa:

Em um balão de fundo redondo, com capacidade para 10 mL, com atmosfera de nitrogênio e agitação magnética, foram adicionados 80 mg (1,0 mmol) de selenio elementar, 22,8 mg (0,6 mmol) de NaBH₄ e 4,0 mL de etanol. Essa mistura foi agitada por 120 minutos a 70°C e uma solução marrom-avermelhada foi observada. Essa mistura foi esfriada a temperatura ambiente e 0,15 mL (1,0 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foram adicionadas. Imediatamente a formação de um precipitado branco foi observada e a mistura foi agitada por mais 60 minutos adicionais. O produto foi extraído com solução saturada de cloreto de sódio (4 mL) e lavado com hexano (3 X 15 mL). As fases orgânicas foram reunidas e secas com Na₂SO₄, o solvente removido por evaporação rotativa e o produto recristalizado em etanol. Rendimento: 97% de disseleno de dibenzila (**254**) como um sólido amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz) : 3.84 (*s*, 4H), 7.18-7.32 (*m*, 10H). RMN ⁷⁷Se {¹H}: 401 ppm.

5.33) Síntese de disseleno de dibenzila (**254**) através da alquilação de disselenolato de dibenzila no tubo de RMN:

Etapa 1: Em um tubo de 5 mm de RMN, com atmosfera de nitrogênio foram adicionados 34,4 mg (0,1 mmol) de disseleno de dibenzila (**254**) 0,6 mL de etanol e 0,3 mL de THF. Essa solução foi analisada por RMN de ⁷⁷Se e ⁷⁷Se {¹H}. Então, 0,25 mL de uma solução de NaBH₄ em etanol (0,4 mol.L⁻¹) foi adicionada. Depois de 30 minutos a evolução de gás foi cessada e outro experimento de RMN de ⁷⁷Se{¹H} foi realizado. Nenhum sinal foi detectado.

Etapa 2: Foi adicionado 8,0 mg (0,1 mmol) de selênio elementar na solução descrita acima. Uma solução marrom avermelhada foi formada e todo selênio consumido

depois de 5 minutos. Um novo experimento de RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ foi realizado e nenhum sinal observado.

Etapa 3: À solução descrita na etapa anterior, 0,01 mL (0,1 mmol) de cloreto de benzila (**251**) foi adicionado. Imediatamente foi observada a formação de um sólido branco. Essa solução foi analisada por RMN de ^{77}Se e $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$ sendo caracterizado disseleneto de dibenzila (**254**). RMN $^{77}\text{Se} \{^1\text{H}\}$: 401 ppm (^{77}Se RMN, t , 15 Hz).

6) Referências bibliográficas

- [1] J.A. FRUMP, Oxazolines. Their preparation, reactions, and applications, **Chemical Reviews**, 71, 1971, 483-505.
- [2] T.G. GANT, A.I. MEYERS, The chemistry of 2-oxazolines (1985-present), **Tetrahedron**, 50, 1994, 2297-2360.
- [3] A. PFALTZ,, Chiral semicorrins and related nitrogen-heterocycles as ligands in asymmetric catalysis, **Accounts of Chemical Research**, 26, 1993, 339-345.
- [4] A.R.M. de OLIVEIRA, F. SIMONELLI, F.D. MARQUES, G.C. CLOSOSKI, M. APARECIDA, F.C. OLIVEIRA, C.A. LENZ, Chiral 2-oxazolines: Some applications as inducers of asymmetry in organic reactions, **Quimica Nova**, 22, 1999, 854-862.
- [5] M. GOMEZ, G. MULLER, M. ROCAMORA, Coordination chemistry of oxazoline ligands, **Coordination Chemistry Reviews**, 193-5, 1999, 769-835.
- [6] G. HELMCHEN, A. PFALTZ, Phosphinooxazolines: A New Class of Versatile, Modular *P,N*-Ligands for Asymmetric Catalysis, **Accounts of Chemical Research**, 33, 2000, 336-345.
- [7] V. MIRKHANI, M. MOGHADAM, S. TANGESTANINEJAD, H. KARGAR, Rapid and efficient synthesis of 2-imidazolines and bis-imidazolines under ultrasonic irradiation, **Tetrahedron Lett.**, 47, 2006, 2129-2132.
- [8] A.I. MEYERS, J. SLADE, Asymmetric addition of organometallics to chiral ketooxazolines - preparation of enantiomerically enriched alpha-hydroxy acids, **Journal of Organic Chemistry**, 45, 1980, 2785-2791.
- [9] H. VORBRUGGEN, K. KROLIKIEWICZ, A simple synthesis of delta-2-oxazolines, delta-2-oxazines, delta-2-thiazolines and delta-2-imidazolines, **Tetrahedron Lett.**, 22, 1981, 4471-4474.
- [10] Q.C. XU, Z.N. LI, A facile synthesis of 2-oxazolines using a PPh₃-DDQ system, **Tetrahedron Lett.**, 50, 2009, 6838-6840.
- [11] A.J. PHILLIPS, Y. UTO, P. WIPF, M.J. RENO, D.R. WILLIAMS, Synthesis of Functionalized Oxazolines and Oxazoles with DAST and Deoxo-Fluor, **Organic Letters**, 2, 2000, 1165-1168.
- [12] D.M. ROUSH, M.M. PATEL, A mild procedure for the preparation of 2-oxazolines, **Synthetic Communications**, 15, 1985, 675-679.
- [13] B. ILKGUL, D. GUNES, O. SIRKECIOGLU, N. BICAK, Synthesis of 2-oxazolines via boron esters of N-(2-hydroxyethyl) amides, **Tetrahedron Lett.**, 51, 2010, 5313-5315.
- [14] F. GLORIUS, G. ALTENHOFF, R. GODDARD, C. LEHMANN, Oxazolines as chiral building blocks for imidazolium salts and N-heterocyclic carbene ligands, **Chemical Communications**, 2002, 2704-2705.

Síntese de calcogeno-metileno-2-oxazolininas para aplicação e catálise assimétrica e estudo da degradação de teluro-metileno-2-oxazolininas

- [15] R. FRAUENLOB, M.M. MCCORMACK, C.M. WALSH, E. BERGIN, Rapid, in situ synthesis of bidentate ligands: chromatography-free generation of catalyst libraries, **Organic & Biomolecular Chemistry**, 9, 2011, 6934-6937.
- [16] K. KEMPE, M. LOBERT, R. HOOGENBOOM, U.S. SCHUBERT, Screening the Synthesis of 2-Substituted-2-oxazolines, **Journal of Combinatorial Chemistry**, 11, 2009, 274-280.
- [17] C. CARMONA RAFAELA, P. SCHEVCIW EVELYN, L.P. de ALBUQUERQUE JOÃO, P. WENDLER EDISON, A. Dos SANTOS ALCINDO, Joint use of microwave and glycerol-zinc (II) acetate catalytic system in the synthesis of 2-pyridyl-2-oxazolines, in: **Green Processing and Synthesis**, vol. 2, 2013, pp. 35.
- [18] P. ANITHA, R. MANIKANDAN, G. PRAKASH, B. PACHIYAPPAN, P. VISWANATHAMURTHI, J.G. MALECKI, Ruthenium(II) 8-quinolinolates: Synthesis, characterization, crystal structure and catalysis in the synthesis of 2-oxazolines, **Journal of Organometallic Chemistry**, 791, 2015, 266-273.
- [19] M. BRANDSTAETTER, F. ROTH, N.W. LUEDTKE, Synthesis of 2-Oxazolines by in Situ Desilylation and Cyclodehydration of beta-Hydroxyamides, **Journal of Organic Chemistry**, 80, 2015, 40-51.
- [20] A.L. BRAGA, D.S. LÜDTKE, J.A. SEHNEM, E.E. ALBERTO, Modular chiral selenium-containing oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation, **Tetrahedron**, 61, 2005, 11664-11671.
- [21] V. COEFFARD, H. MULLER-BUNZ, P.J. GUIRY, The synthesis of new oxazoline-containing bifunctional catalysts and their application in the addition of diethylzinc to aldehydes, **Organic & Biomolecular Chemistry**, 7, 2009, 1723-1734.
- [22] J.H.C. BATISTA, F.M. DOS SANTOS, L.A. BOZZINI, R. VESSECCHI, A.R.M. OLIVEIRA, G.C. CLOSOSKI, Directed Functionalization of Halophenyl-2-oxazolines with TMPMgCl center dot LiCl, **European Journal of Organic Chemistry**, 2015 967-977.
- [23] L. PIOVAN, M.D. PASQUINI, L.H. ANDRADE, Enzymatic Kinetic Resolution of tert-Butyl 2-(1-Hydroxyethyl)phenylcarbamate, A Key Intermediate to Chiral Organoselenanes and Organotelluranes, **Molecules**, 16, 2011, 8098-8109.
- [24] B. LIST, Introduction: Organocatalysis, **Chemical Reviews**, 107, 2007, 5413-5415.
- [25] J.S. JOHNSON, D.A. EVANS, Chiral bis(oxazoline) copper(II) complexes: Versatile catalysts for enantioselective cycloaddition, aldol, Michael, and carbonyl ene reactions, **Accounts of Chemical Research**, 33, 2000, 325-335.
- [26] G.C. HARGADEN, P.J. GUIRY, Recent Applications of Oxazoline-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis, **Chemical Reviews**, 109, 2009, 2505-2550.

- [27] P. BRAUNSTEIN, F. NAUD, Hemilability of hybrid ligands and the coordination chemistry of oxazoline-based systems, **Angew. Chem.-Int. Edit.**, 40, 2001, 680-699.
- [28] L. KOLLAR, G. KEGLEVICH, P-Heterocycles as Ligands in Homogeneous Catalytic Reactions, **Chemical Reviews**, 110, 2010, 4257-4302.
- [29] F. RIOBÉ, N. AVARVARI, Electroactive oxazoline ligands, **Coordination Chemistry Reviews**, 254, 2010, 1523-1533.
- [30] G. DESIMONI, G. FAITA, K.A. JORGENSEN, C-2-symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis, **Chemical Reviews**, 106, 2006, 3561-3651.
- [31] S. O'REILLY, P.J. GUIRY, Recent Applications of C1-Symmetric Bis(oxazoline)-Containing Ligands in Asymmetric Catalysis, **Synthesis**, 46, 2014, 722-739.
- [32] G. FAITA, M. MELLA, M. TOSCANINI, G. DESIMONI, Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of activated benzenes with methyl (E)-2-oxo-4-aryl-3-butenates catalyzed by Pybox/Sc(OTf)(3), **Tetrahedron**, 66, 2010, 3024-3029.
- [33] A. FICKS, C. SIBBALD, M. JOHN, S. DECHERT, F. MEYER, Dinuclear Allylpalladium Complexes of C-2-Symmetric Pyrazolate-Bridged Bis(oxazoline) Ligands (pybox's): Structures, Dynamic Behavior, and Application in Asymmetric Allylic Alkylation, **Organometallics**, 29, 2010, 1117-1126.
- [34] Y. GÖK, T. NOËL, J. VAN DER EYCKEN, Novel C2-symmetric bisoxazolines with a chiral trans-(2R,3R)-diphenylcyclopropane backbone: preparation and application in several enantioselective catalytic reactions, **Tetrahedron: Asymmetry**, 21, 2010, 2275-2280.
- [35] T. ZENG, L. YANG, R. HUDSON, G. SONG, A.R. MOORES, C.-J. LI, Fe₃O₄ Nanoparticle-Supported Copper(I) Pybox Catalyst: Magnetically Recoverable Catalyst for Enantioselective Direct-Addition of Terminal Alkynes to Imines, **Organic Letters**, 2010, null-null.
- [36] K. KIKUSHIMA, J.C. HOLDER, M. GATTI, B.M. STOLTZ, Palladium-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Arylboronic Acids to Five-, Six-, and Seven-Membered β -Substituted Cyclic Enones: Enantioselective Construction of All-Carbon Quaternary Stereocenters, **Journal of the American Chemical Society**, 133, 2011, 6902-6905.
- [37] Z. LU, S. ABBINA, J.R. SABIN, V.N. NEMYKIN, G. DU, Unexpected Formation of Chiral Pincer CNN Nickel Complexes with beta-Diketiminato Type Ligands via C H Activation: Synthesis, Properties, Structures, and Computational Studies, **Inorganic Chemistry**, 52, 2013, 1454-1465.
- [38] S. SAMADI, K. JADIDI, B. NOTASH, Chiral bisoxazoline ligands with a biphenyl backbone: development and application in catalytic asymmetric allylic oxidation of cycloolefins, **Tetrahedron: Asymmetry**, 24, 2013, 269-277.

- [39] C.C. OLIVEIRA, R.A. ANGNES, C.R.D. CORREIA, Intermolecular Enantioselective Heck-Matsuda Arylations of Acyclic Olefins: Application to the Synthesis of beta-Aryl-gamma-lactones and beta-Aryl Aldehydes, **Journal of Organic Chemistry**, 78, 2013, 4373-4385.
- [40] T.-S. MEI, H.H. PATEL, M.S. SIGMAN, Enantioselective construction of remote quaternary stereocentres, **Nature**, 508, 2014, 340-344.
- [41] J. HE, Z. LIU, G. DU, Y. FU, S. ZHANG, X. LI, Chiral Palladium(II) and Nickel(II) Complexes with C₂-Symmetrical Tridentate Bis(oxazoline) Ligands: Synthesis, Characterization, and Catalytic Norbornene Polymerization, **Organometallics**, 33, 2014, 6103-6112.
- [42] F.A. MARQUES, C.L. WOSCH, G. FRENSCH, R. LABES, B.H.L.N.S. MAIA, K.S. SALOME, A. BARISON, P.G. GUERRERO, Jr., Stereoselective Addition of Diethylzinc to Aldehydes Using Chiral beta-Hydroxy-2-oxazolines as Catalysts, **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 26, 2015, 165-170.
- [43] A.I. MEYERS, G. KNAUS, K. KAMATA, Synthesis via 2-oxazolines. IV. Asymmetric synthesis of 2-methylalkanoic acids from a chiral oxazoline, **Journal of the American Chemical Society**, 96, 1974, 268-270.
- [44] A.I. MEYERS, E.D. MIHELICH, R.L. NOLEN, Oxazolines. X. Synthesis of .gamma.-butyrolactones, **The Journal of Organic Chemistry**, 39, 1974, 2783-2787.
- [45] H.W. GSCHWEND, A. HAMDAN, Ortho-lithiation of aryloxazolines, **The Journal of Organic Chemistry**, 40, 1975, 2008-2009.
- [46] A.I. MEYERS, E.D. MIHELICH, Oxazolines .17. Regioselective metalation of 2-aryl oxazolines - route to polydeuteriobenzoic acids, **Journal of Organic Chemistry**, 40, 1975, 3158-3159.
- [47] A.I. MEYERS, C.E. WHITTEN, Oxazolines .19. asymmetric synthesis of 3-substituted alkanolic acids via conjugated addition of organolithium reagents to chiral oxazolines, **Journal of the American Chemical Society**, 97, 1975, 6266-6267.
- [48] R. GIRI, X. CHEN, J.Q. YU, Palladium-catalyzed asymmetric iodination of unactivated C-H bonds under mild conditions, **Angew. Chem.-Int. Edit.**, 44, 2005, 2112-2115.
- [49] S. FLORIO, V. CAPRIATI, R. LUISI, An oxazoline-mediated synthesis of formyl epoxides, **Tetrahedron Lett.**, 37, 1996, 4781-4784.
- [50] S. FLORIO, V. CAPRIATI, S.D. MARTINO, An efficient synthesis of oxiranyl oxazolines and elaboration to acyl oxiranes, **Tetrahedron Lett.**, 39, 1998, 5639-5642.
- [51] S. FLORIO, V. CAPRIATI, R. LUISI, A. Abboto, Boron azaenolates of chiral oxazolines: synthesis of optically active formyl oxiranes, **Tetrahedron Lett.**, 40, 1999, 7421-7425.

- [52] R. LUISI, V. CAPRIATI, P. DI CUNTO, S. FLORIO, R. MANSUETO, Regio- and Stereoselective Lithiation of Terminal Oxazolinylaziridines: The Aziridine N-Substituent and the Oxazolinyl Group Effect, **Organic Letters**, 9, 2007, 3295-3298.
- [53] V. CAPRIATI, L. DEGENNARO, S. FLORIO, R. LUISI, Oxazoline-mediated highly stereoselective synthesis of [alpha],[beta]-substituted-[beta]-aminoalkanamides, potential precursors of unnatural [beta]2,2,3-amino acids, **Tetrahedron Lett.**, 48, 2007, 8651-8654.
- [54] P. BRETON, C. ANDREBARRES, Y. LANGLOIS, Preparation of functionalized oxazolines, **Synthetic Communications**, 22, 1992, 2543-2554.
- [55] M.B.M. de Mello, Transformações Funcionais de alfa-metileno-hidróxi-oxazolininas, in, UFPR, Curitiba, 2011.
- [56] G. BLAY, V. HERNANDEZ-OLMOS, J.R. PEDRO, Development of New N,N-Ligands for the Enantioselective Copper(II)-Catalyzed Henry Reaction, **Synlett**, 2011 1195-1211.
- [57] H. SASAI, T. SUZUKI, S. ARAI, T. ARAI, M. SHIBASAKI, Basic character of rare earth metal alkoxides. Utilization in catalytic carbon-carbon bond-forming reactions and catalytic asymmetric nitroaldol reactions, **Journal of the American Chemical Society**, 114, 1992, 4418-4420.
- [58] C. CHRISTENSEN, K. JUHL, K.A. JORGENSEN, Catalytic asymmetric Henry reactions - a simple approach to optically active beta-nitro alpha-hydroxy esters, **Chemical Communications**, 2001, 2222-2223.
- [59] D.A. EVANS, D. SEIDEL, M. RUEPING, H.W. LAM, J.T. SHAW, C.W. DOWNEY, A new copper acetate-bis(oxazoline)-catalyzed, enantioselective Henry reaction, **Journal of the American Chemical Society**, 125, 2003, 12692-12693.
- [60] K. DHAHAGANI, J. RAJESH, R. KANNAN, G. RAJAGOPAL, Asymmetric Henry reaction of aldehydes catalyzed by recyclable an MCM-41 supported copper(II) salen complex, **Tetrahedron-Asymmetry**, 22, 2011, 857-865.
- [61] Z.-L. GUO, S. ZHONG, Y.-B. LI, G. LU, Chiral 1,1'-binaphthylazepine derived amino alcohol catalyzed asymmetric Henry reaction, **Tetrahedron-Asymmetry**, 22, 2011, 238-245.
- [62] R. MAGGI, D. LANARI, C. ORO, G. SARTORI, L. VACCARO, Heterogeneous Bisoxazoline/Copper Complex: A Green Catalyst for the Enantioselective Reaction of Nitromethane with Substituted Benzaldehydes, **European Journal of Organic Chemistry**, 2011, 2011, 5551-5554.
- [63] B.V.S. REDDY, J. GEORGE, Enantioselective Henry reaction catalyzed by a copper(II) glucoBOX complex, **Tetrahedron-Asymmetry**, 22, 2011, 1169-1175.

- [64] Y. ZHOU, J. DONG, F. ZHANG, Y. GONG, Synthesis of C(1)-Symmetric Chiral Secondary Diamines and Their Applications in the Asymmetric Copper(II)-Catalyzed Henry (Nitroaldol) Reactions, **Journal of Organic Chemistry**, 76, 2011, 588-600.
- [65] D. DIDIER, E. SCHULZ, π -Stacking interactions at the service of [Cu]-bis(oxazoline) recycling, **Tetrahedron: Asymmetry**, 24, 2013, 769-775.
- [66] A. EBRU AYDIN, Synthesis of novel thiophene-based chiral ligands and their application in asymmetric Henry reaction, **Applied Organometallic Chemistry**, 27, 2013, 283-289.
- [67] L. ZHANG, H. WU, Z. YANG, X. XU, H. ZHAO, Y. HUANG, Y. WANG, Synthesis and computation of diastereomeric phenanthroline-quinine ligands and their application in asymmetric Henry reaction, **Tetrahedron**, 69, 2013, 10644-10652.
- [68] E. WOLINSKA, Asymmetric Henry reactions catalyzed by copper(II) complexes of chiral 1,2,4-triazine-oxazoline ligands: the impact of substitution in the oxazoline ring on ligand activity, **Tetrahedron-Asymmetry**, 25, 2014, 1122-1128.
- [69] H.C. KOLB, M.G. FINN, K.B. SHARPLESS, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, **Angewandte Chemie International Edition**, 40, 2001, 2004-2021.
- [70] A.E. FERNANDES, A.M. JONAS, O. RIANI, Application of CuAAC for the covalent immobilization of homogeneous catalysts, **Tetrahedron**, 70, 2014, 1709-1731.
- [71] M. BARTÓK, Unexpected Inversions in Asymmetric Reactions: Reactions with Chiral Metal Complexes, Chiral Organocatalysts, and Heterogeneous Chiral Catalysts, **Chemical Reviews**, 110, 2009, 1663-1705.
- [72] KLAYMAN, D.L., AND T.S. GRIFFIN: Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules. **Journal of the American Chemical Society** 95(1) 197-199, 1973.
- [73] CUSICK, J., AND I. DANCE The characterization of [HSe]⁻ and [Se₂]²⁻ ions by ⁷⁷Se NMR. **Polyhedron** 10(22), 2629-2640, 1991.
- [74] N. PETRAGNANI, J.V. COMASSETO, Tellurium reagents in organic-synthesis - recent advances .2, **Synthesis-Stuttgart**, (1991) 897-919.
- [75] N. PETRAGNANI, J.V. COMASSETO, Tellurium reagents in organic-synthesis - recent advances .1, **Synthesis-Stuttgart**, (1991) 793-817.
- [76] N. PETRAGNANI, H.A. STEFANI, Advances in organic tellurium chemistry, **Tetrahedron**, 61 (2005) 1613-1679.
- [77] H.K. SPENCER, M.V. LAKSHMIKANTHAM, M.P. CAVA, Organotellurium chemistry. 1. Benzyl tellurocyanate: a stable alkyl tellurocyanate, **Journal of the American Chemical Society**, 99 (1977) 1470-1473.

- [78] H.K. SPENCER, M.V. LAKSHMIKANTHAM, M.P. CAVA, Organotellurium chemistry .1. benzyl tellurocyanate - stable alkyl tellurocyanate, **Journal of the American Chemical Society**, 99 (1977) 1470-1473.
- [79] H. LEE, M.P. CAVA, Organotellurium chemistry. The telluroxide elimination reaction, *Journal of the Chemical Society*, **Chemical Communications**, (1981) 277-278.
- [80] S. UEMURA, S.-I. FUKUZAWA, K. OHE, Allylic alcohols formation by oxidation of allylic phenyl tellurides. A possible [2,3] sigmatropic rearrangement of allylic telluroxides, **Tetrahedron Lett.**, 26 (1985) 921-924.
- [81] J.T.B. FERREIRA, A.R.M. OLIVEIRA, J.V. COMASSETO, Preparation and chemical properties of aryl benzyl tellurides, **Tetrahedron Lett.**, 33 (1992) 915-916.
- [82] M. OBA, M. ENDO, K. NISHIYAMA, A. OUCHI, W. ANDO, Photosensitized oxygenation of diaryl tellurides to telluroxides and their oxidizing properties, **Chemical Communications**, (2004) 1672-1673.
- [83] M. OBA, Y. OKADA, K. NISHIYAMA, W. ANDO, Aerobic Photooxidation of Phosphite Esters Using Diorganotelluride Catalysts, **Organic Letters**, 11 (2009) 1879-1881.
- [84] A. OUCHI, T. HYUGANO, C. LIU, Sunlight Oxidation of Alkyl Aryl Tellurides to the Corresponding Carbonyl Compounds: A New Carbonyl Precursor, **Organic Letters**, 11 (2009) 4870-4873.
- [85] M. OBA, Y. OKADA, M. ENDO, K. TANAKA, K. NISHIYAMA, S. SHIMODA, W. ANDO, Formation of Diaryl Telluroxides and Tellurones by Photosensitized Oxygenation of Diaryl Tellurides, **Inorganic Chemistry**, 49 (2010) 10680-10686.
- [86] E. DE BARRY BARNETT, VII.-The action of hydrogen dioxide on thiocarbamides, **Journal of the Chemical Society, Transactions**, 97 (1910) 63-65.
- [87] D.L. KLAYMAN, T.S. GRIFFIN, Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules, **Journal of the American Chemical Society**, 95 (1973) 197-199.

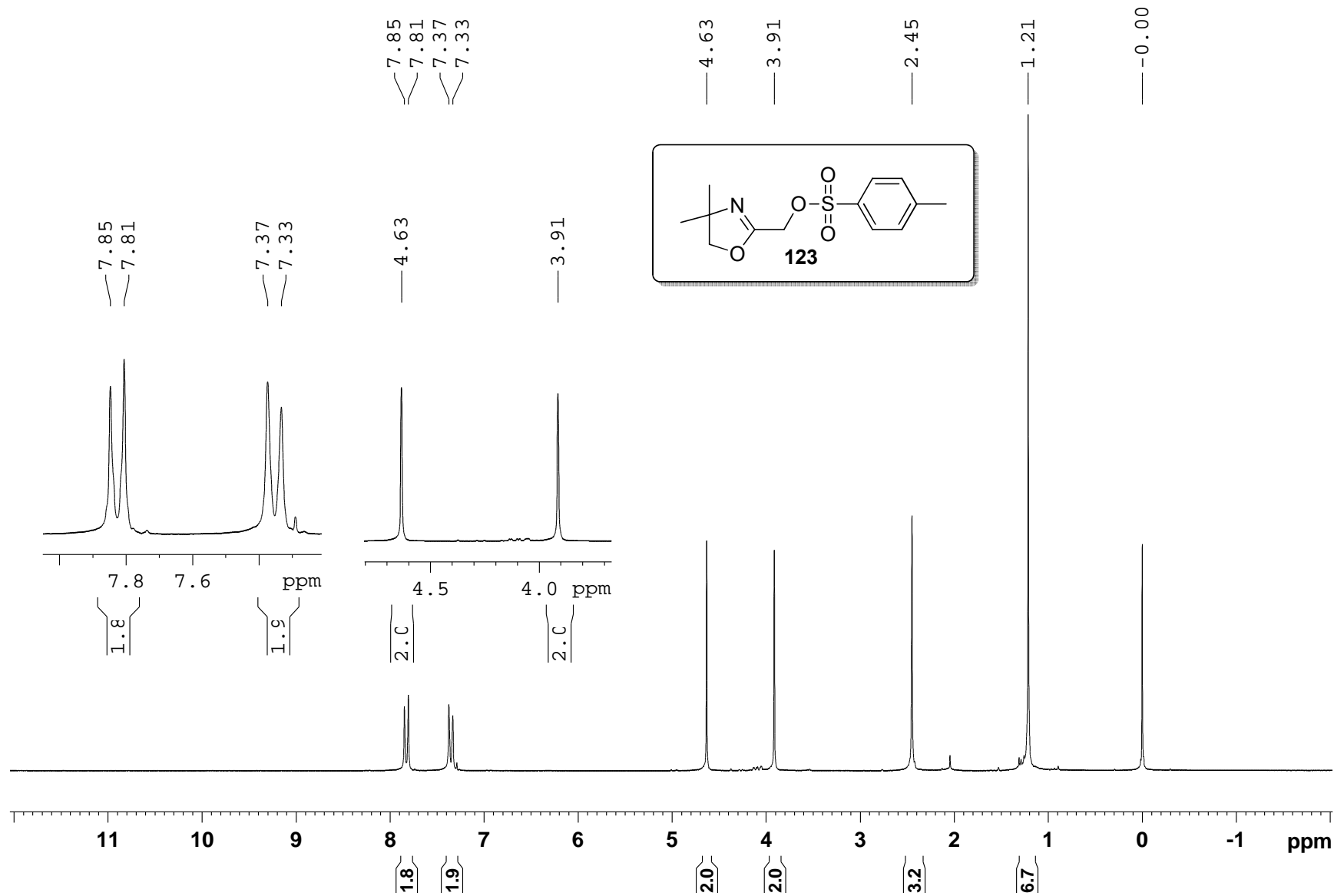
Apêndice I: Espectros selecionados

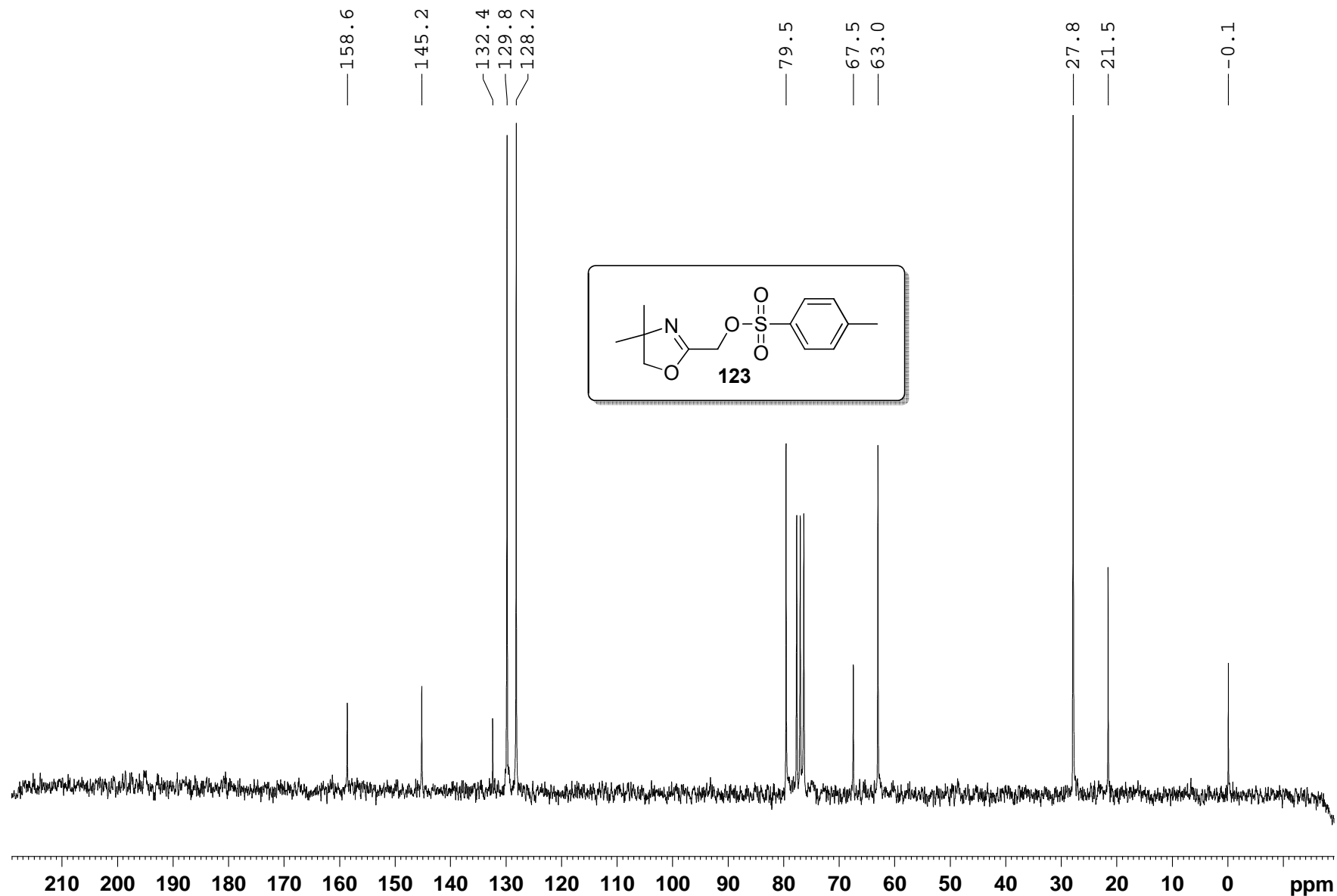
Espectro de RMN de ^1H de 123 (200 MHz, CDCl_3):.....	161
Espectro de RMN de ^{13}C de 123 (50 MHz, CDCl_3):.....	162
Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI-MS+) de 123 [M+1] – full scan.....	163
Espectro de RMN de ^1H de 150 (200 MHz, CDCl_3): com expansões	164
Espectro de RMN de ^{13}C de 150 (50 MHz, CDCl_3):.....	165
Espectro de RMN de ^1H de 153 (200 MHz, CDCl_3):.....	166
Espectro de RMN de ^{13}C de 153 (50 MHz, CDCl_3):.....	167
Espectro de RMN de ^1H de (<i>R</i>), (<i>S</i>)-155 (200 MHz, CDCl_3):.....	168
Espectro de RMN de ^{13}C de (<i>R</i>), (<i>S</i>)-155 (50 MHz, CDCl_3):	169
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 161:.....	170
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 161:.....	171
Espectro de infra-vermelho (FT-IR) de 161:.....	172
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 167.....	173
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 167.....	174
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 168.....	175
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 168.....	176
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 169.....	177

Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 169.....	178
Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) (ampliação do quinteto) de 169.....	179
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 170.....	180
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 170.....	181
Espectro de RMN de ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) de 170.....	182
Comparação dos espectros de RMN de ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto 170 no proceso de degradação. Tempo zero (A), 20 minutos (B) e 40 minutos (C).....	183
Espectro de massas de alta resolução HRMS ESI+ full scan do composto 170.	184
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 171.....	185
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 171.....	186
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 172.....	187
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 172.....	188
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 173.....	189
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 173.....	190
Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) e ampliação do sinal em 331 ppm acoplado a hidrogênios de 173:	191
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 174:.....	192
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 174:.....	193

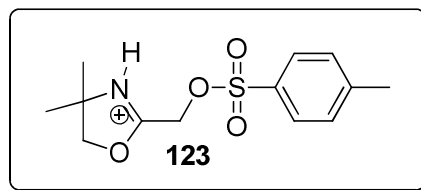
Espectro de RMN de ^1H de 244 (200 MHz, CDCl_3) com expansões.	194
Espectro de RMN de ^{13}C de 244 (50 MHz, CDCl_3).....	195
Espectro de RMN de ^1H de 243 (200 MHz, CDCl_3).....	196
Espectro de RMN de ^{13}C de 243 (50 MHz, CDCl_3).....	197
Espectro de massas de alta resolução(HRMS ESI-MS+) de 243 [M+1] – full scan.....	198
Espectro de RMN de ^1H de 248 (200 MHz, CDCl_3):.....	199
Espectro de RMN de ^{13}C de 248 (50 MHz, CDCl_3).....	200
Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI-MS+) de 248 [M+1] – full scan.....	201
Espectro de RMN de ^1H de 249 (200 MHz, CDCl_3).....	202
Espectro de RMN de ^{13}C de 249 (50 MHz, CDCl_3).....	203
Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3)do composto 249:	204
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) de 157:.....	205
Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 250	206
Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 253	207
Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 252	208
Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), e RMN de ^{77}Se (76MHz, CDCl_3) de 254.....	209

Espectro de RMN de ¹H de 123 (200 MHz, CDCl₃):



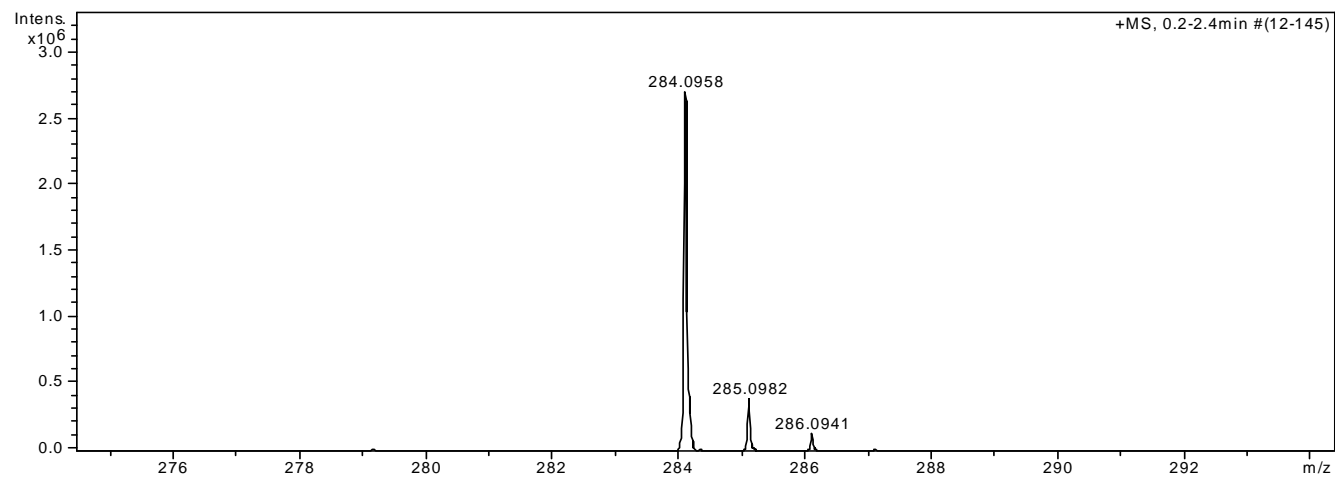
Espectro de RMN de ^{13}C de 123 (50 MHz, CDCl_3):

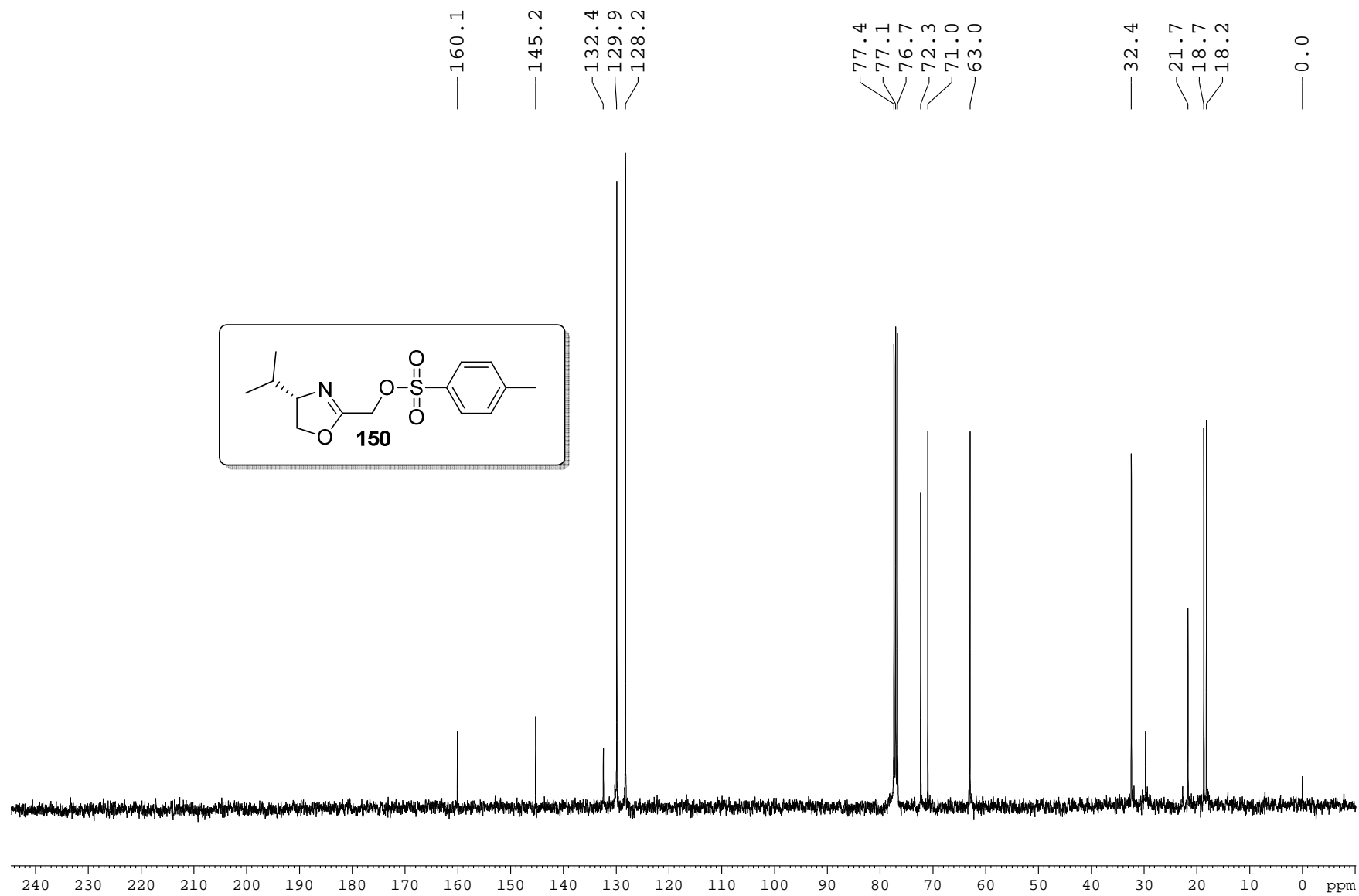
Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI-MS+) de 123 [M+1] – full scan



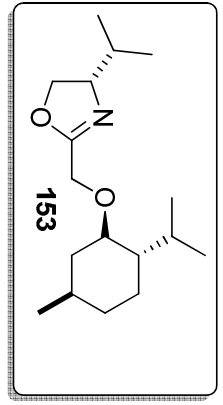
Chemical Formula: $C_{13}H_{18}NO_4S^+$

Exact Mass: 284,09511

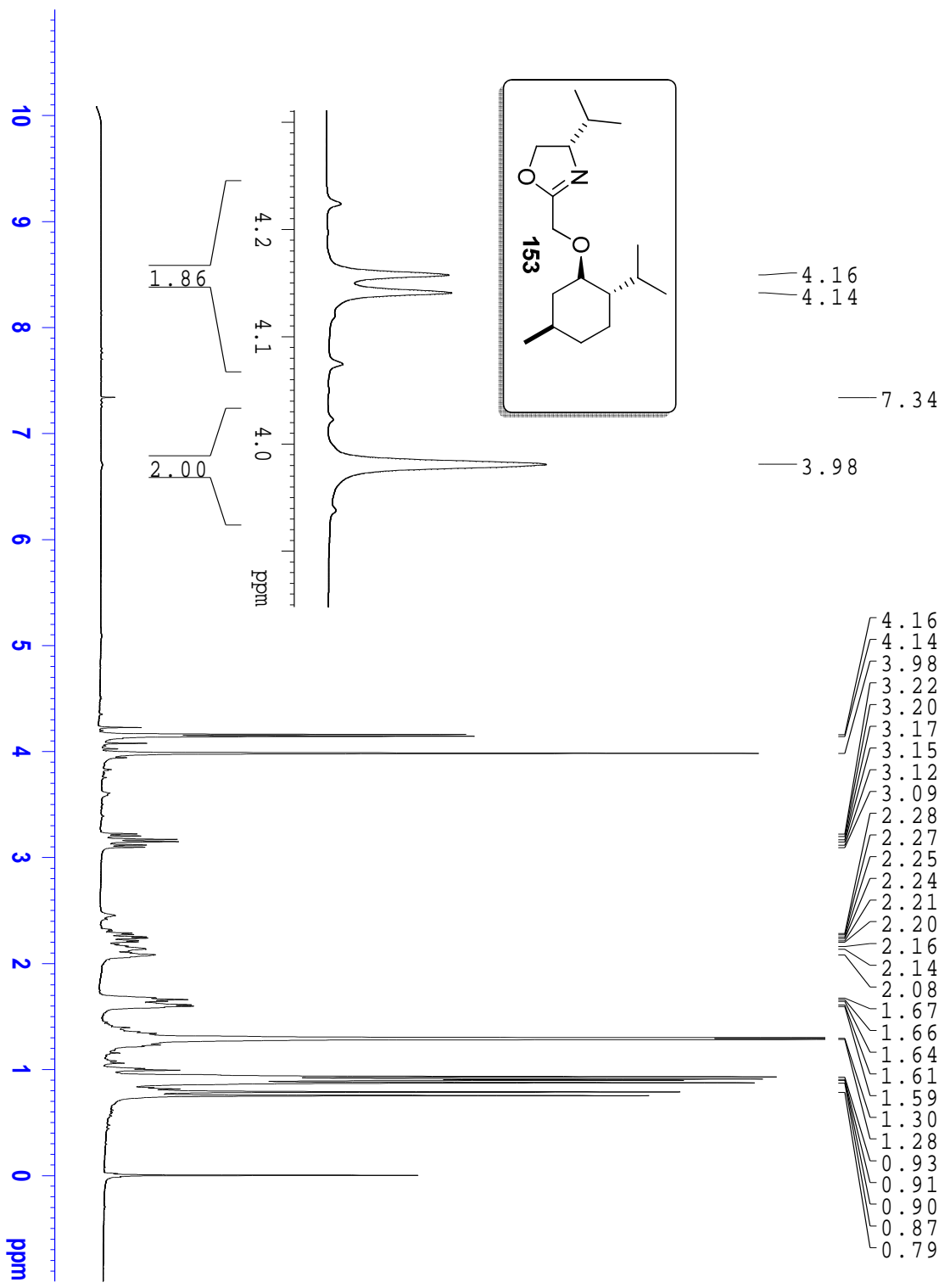


Espectro de RMN de ^{13}C de 150 (50 MHz, CDCl_3):

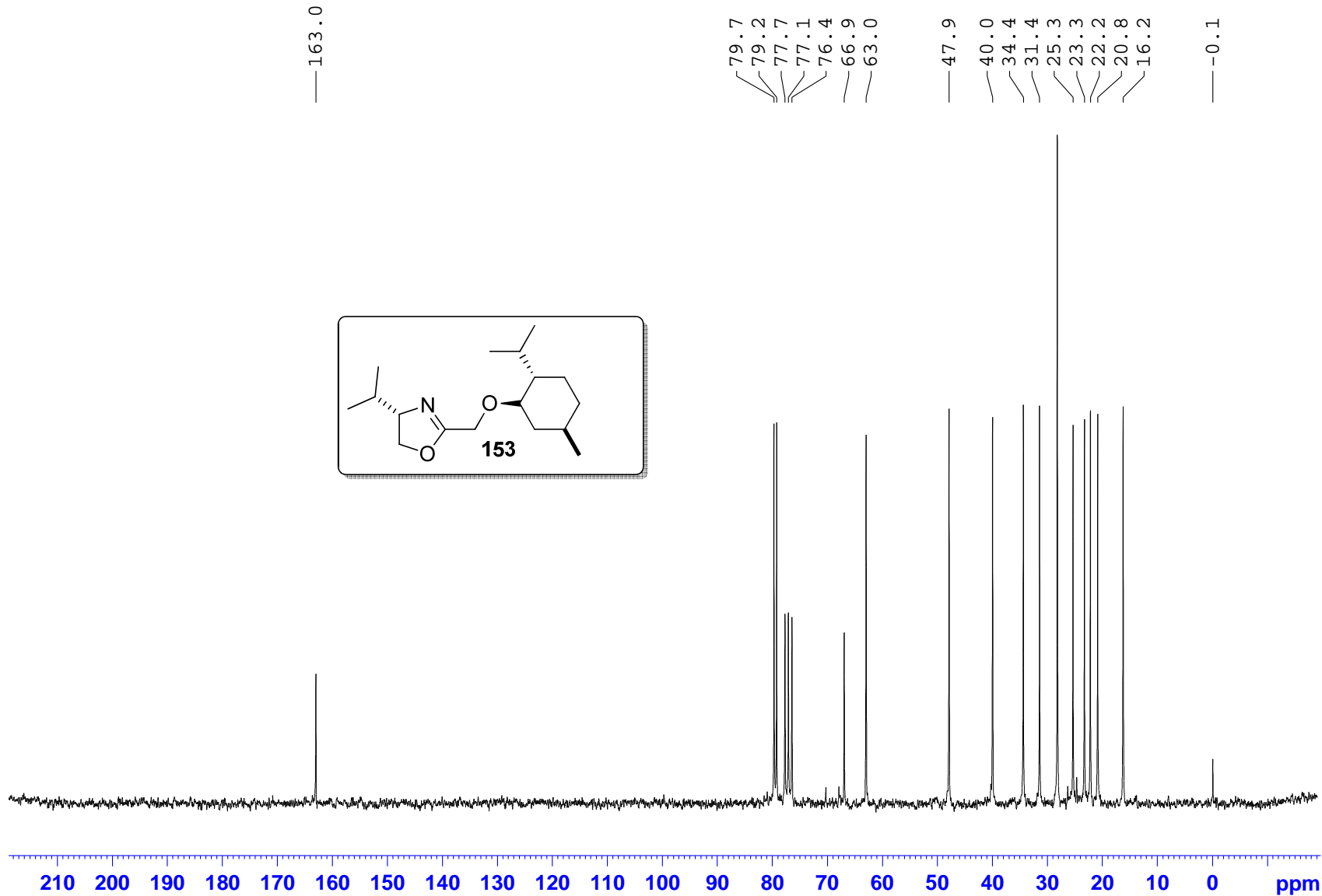
Espectro de RMN de ¹H de 153 (200 MHz, CDCl₃):.



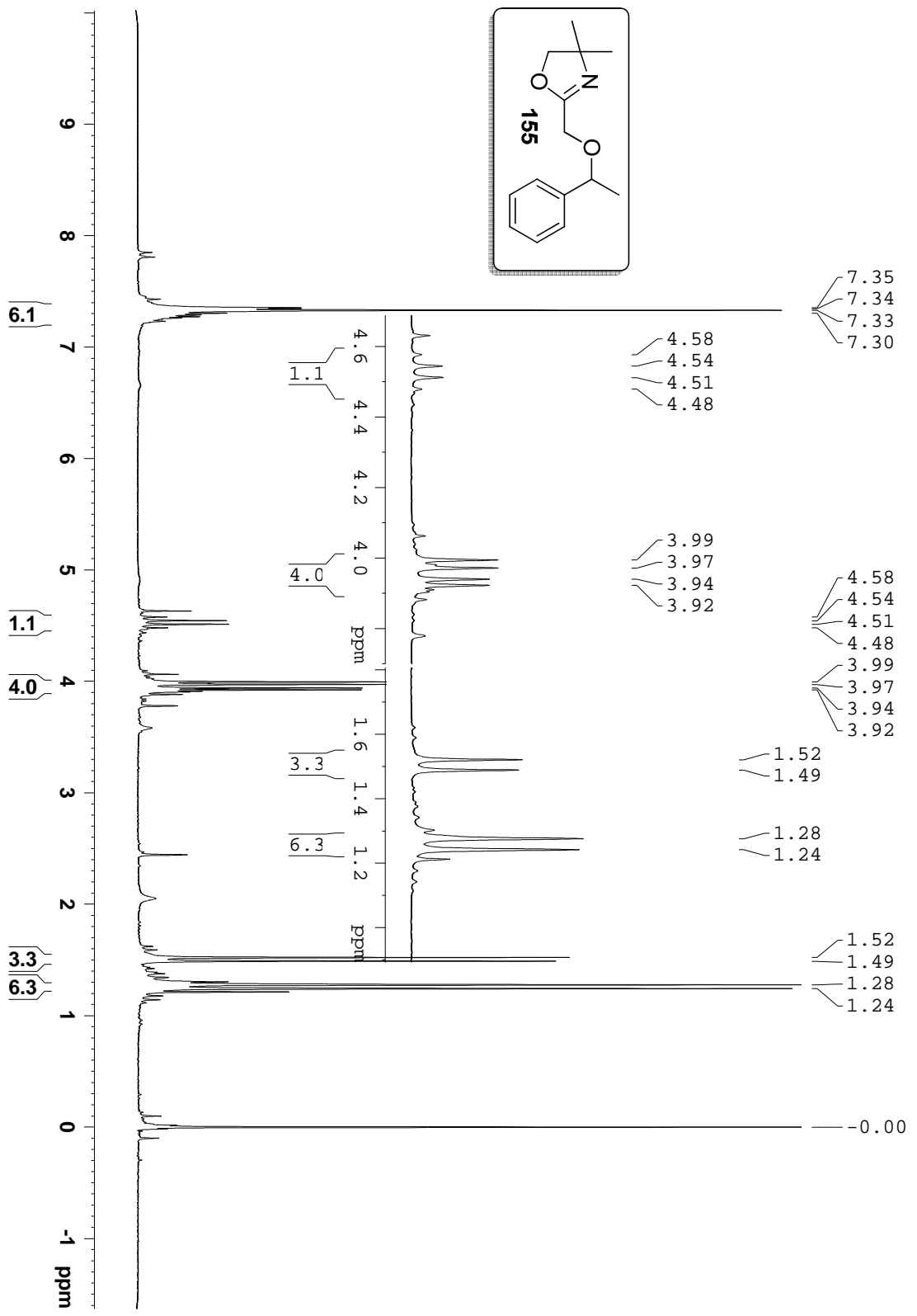
4.16
4.14
7.34
3.98



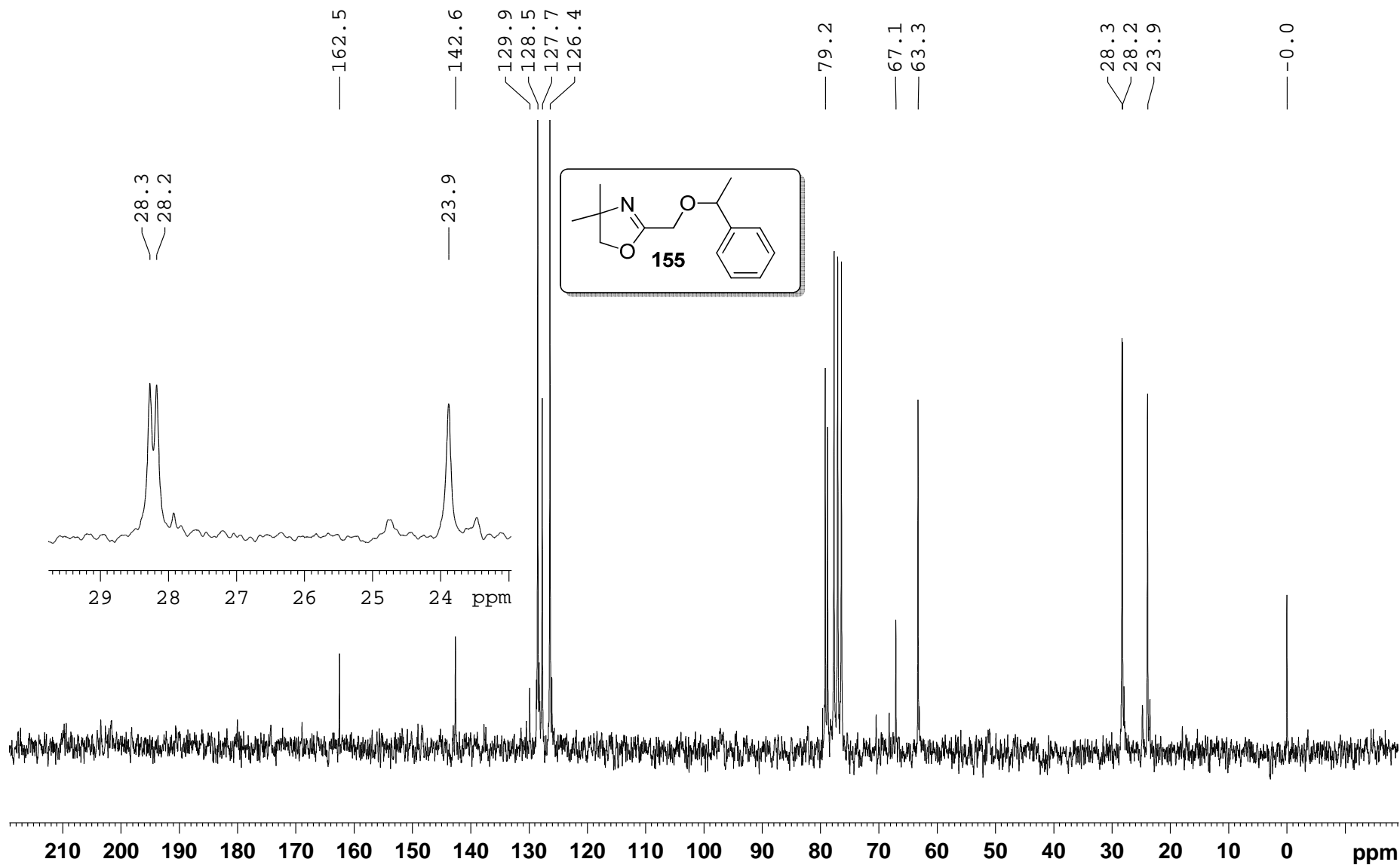
Espectro de RMN de ¹³C de 153 (50 MHz, CDCl₃):



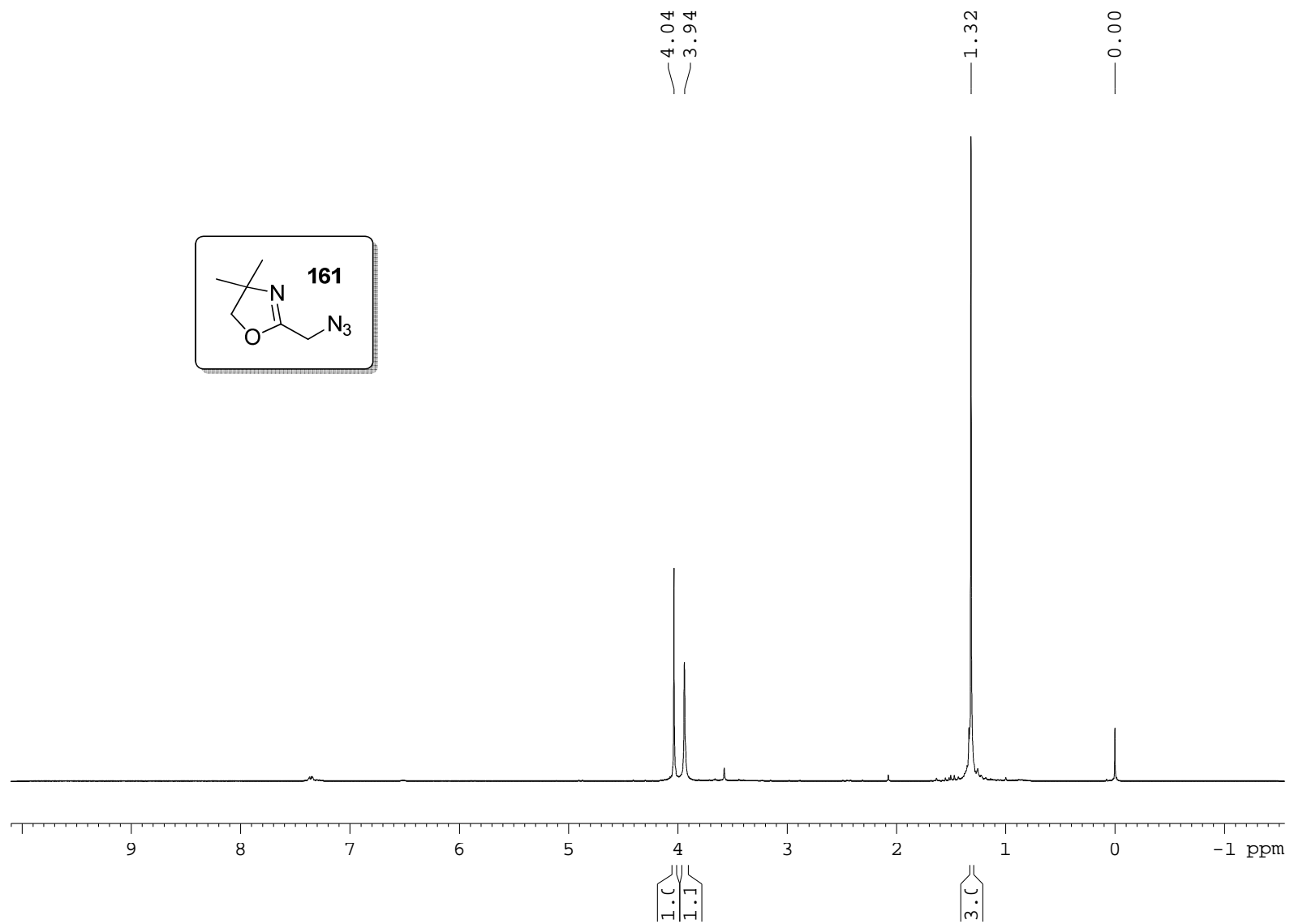
Espectro de RMN de ¹H de (R), (S)-155 (200 MHz, CDCl₃):



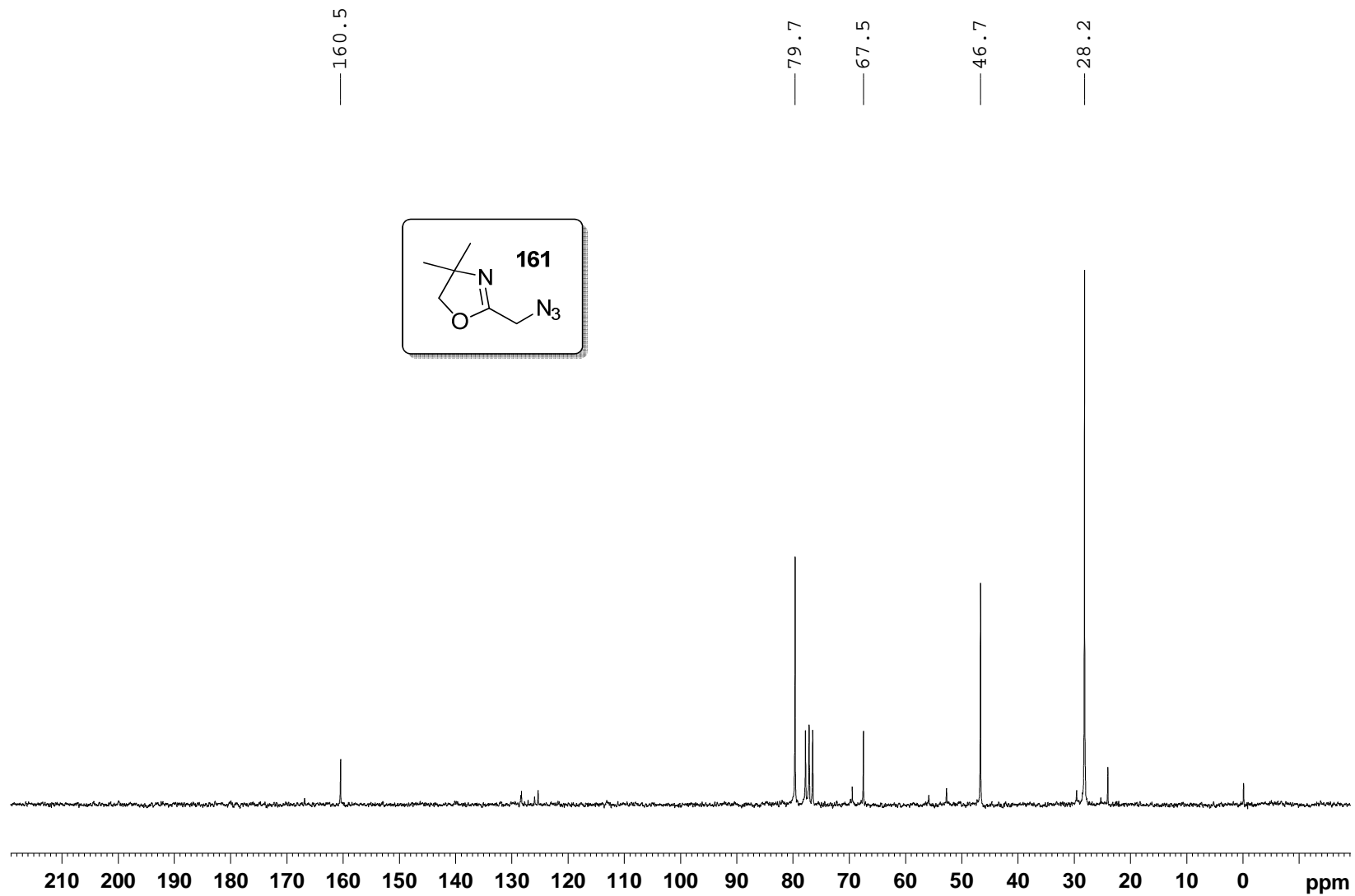
Espectro de RMN de ¹³C de (R), (S)-155 (50 MHz, CDCl₃):



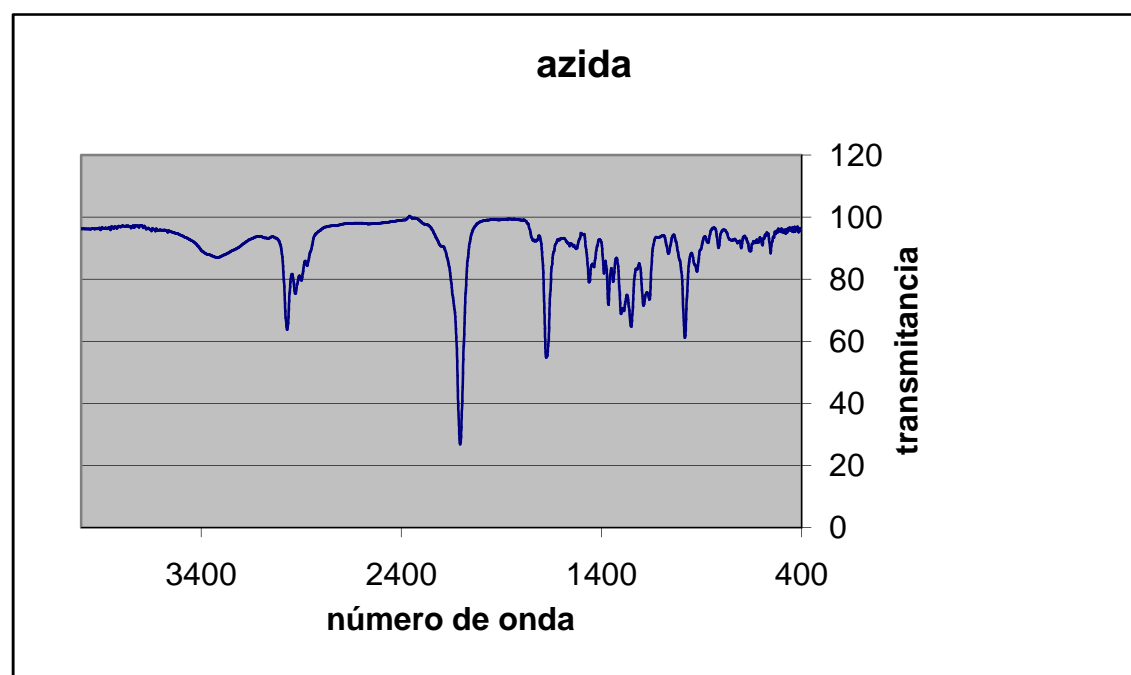
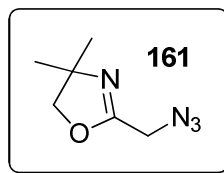
Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) do composto 161:



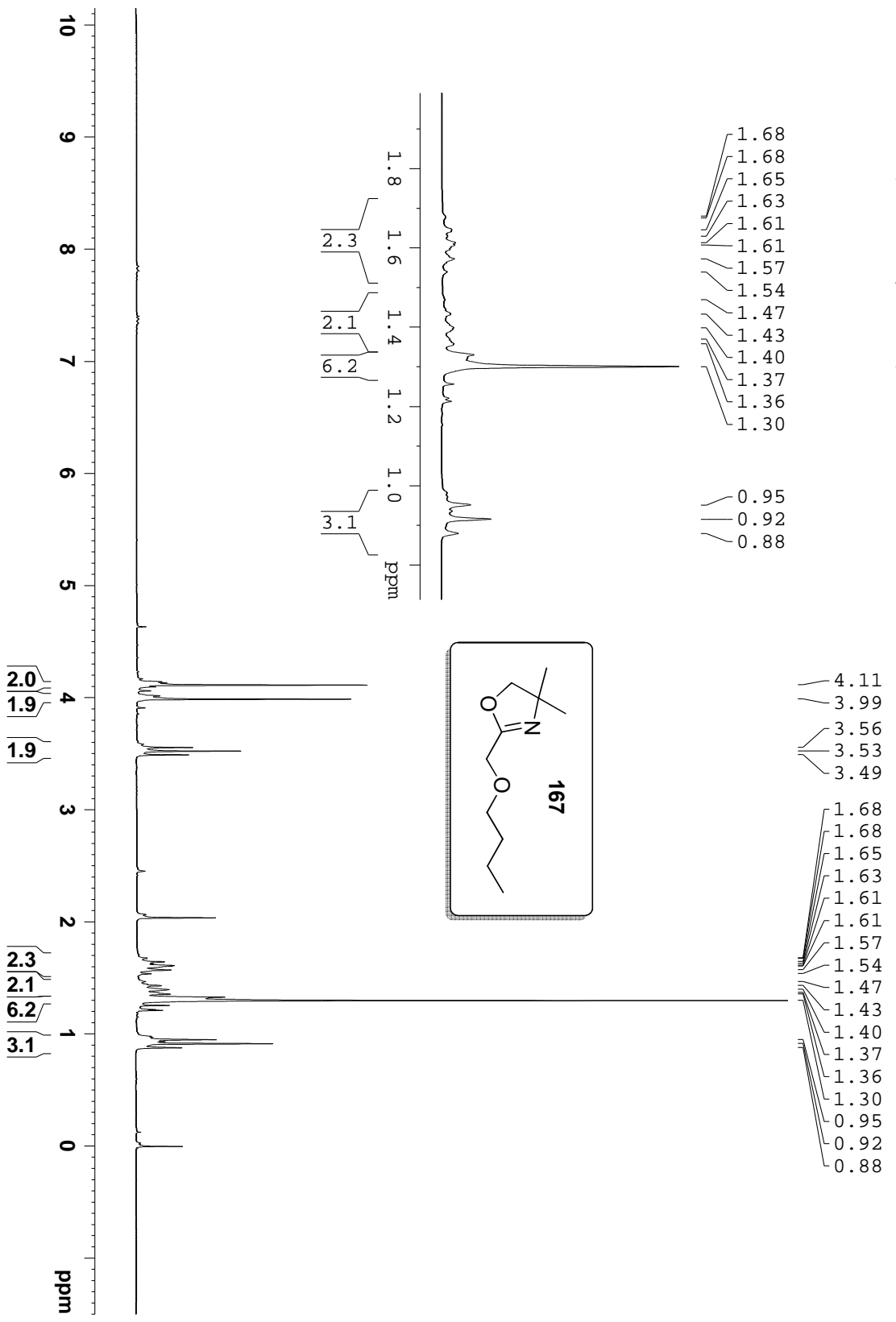
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 161:

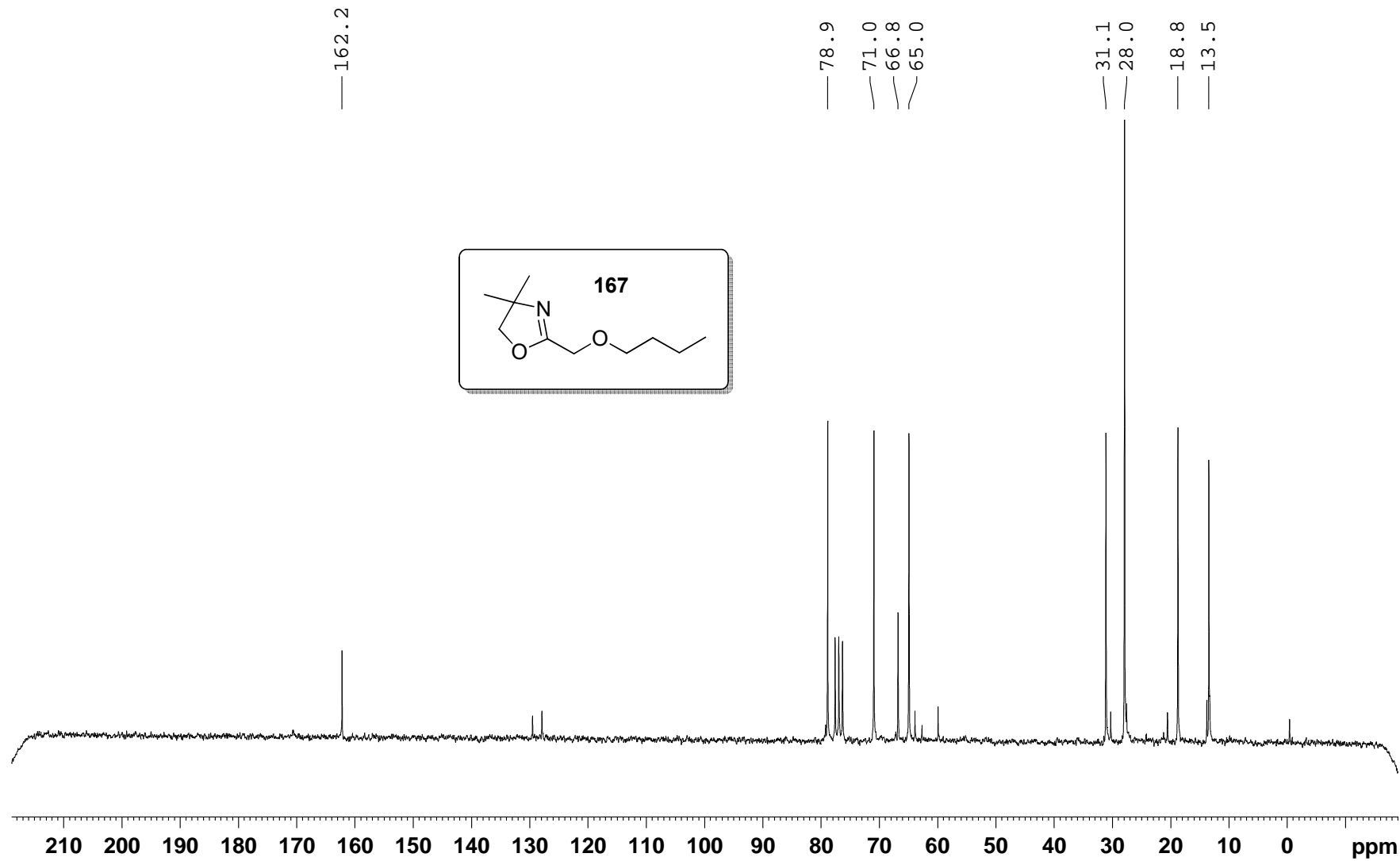


Espectro de infra-vermelho (FT-IR) de 161:

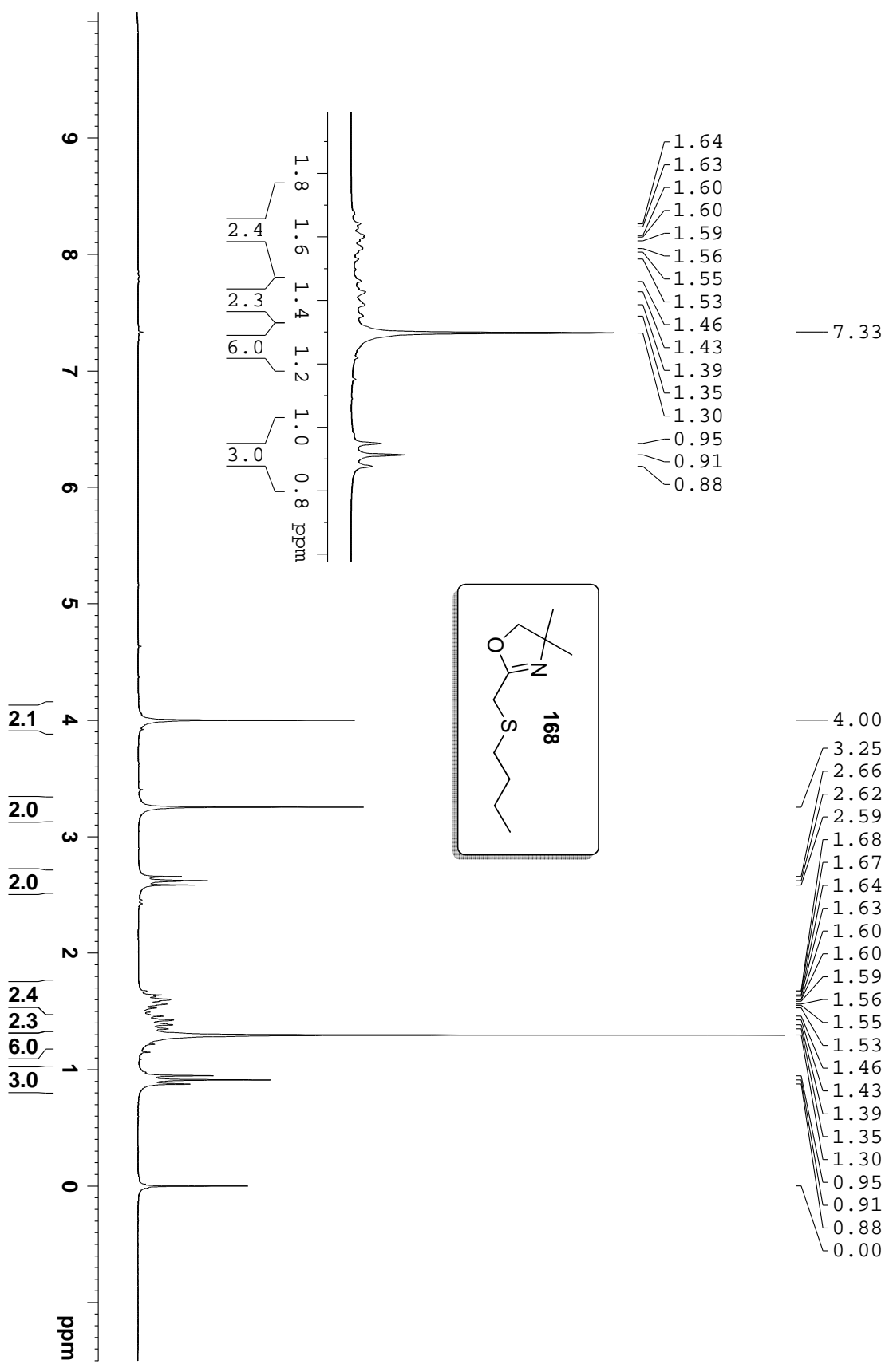


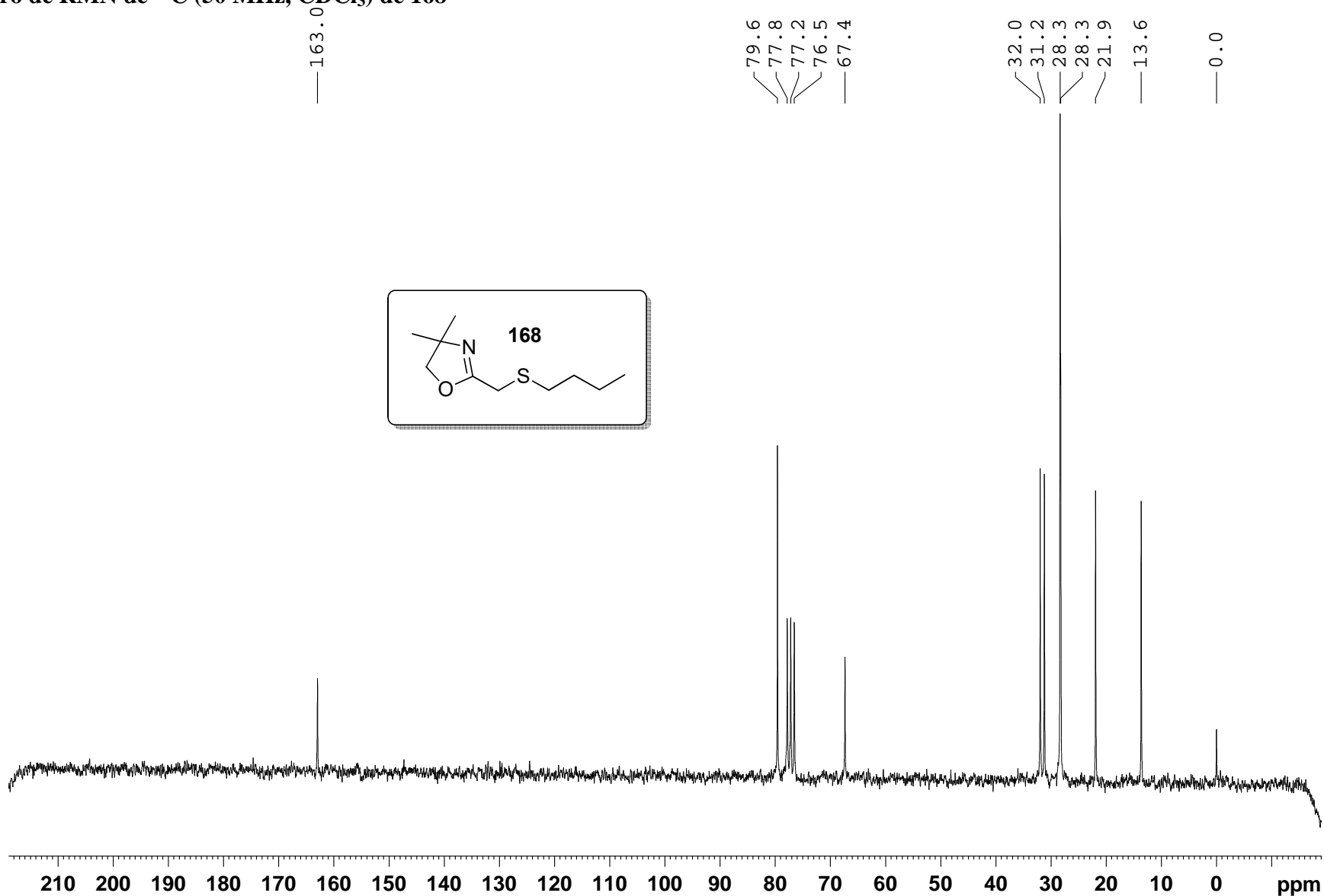
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 167



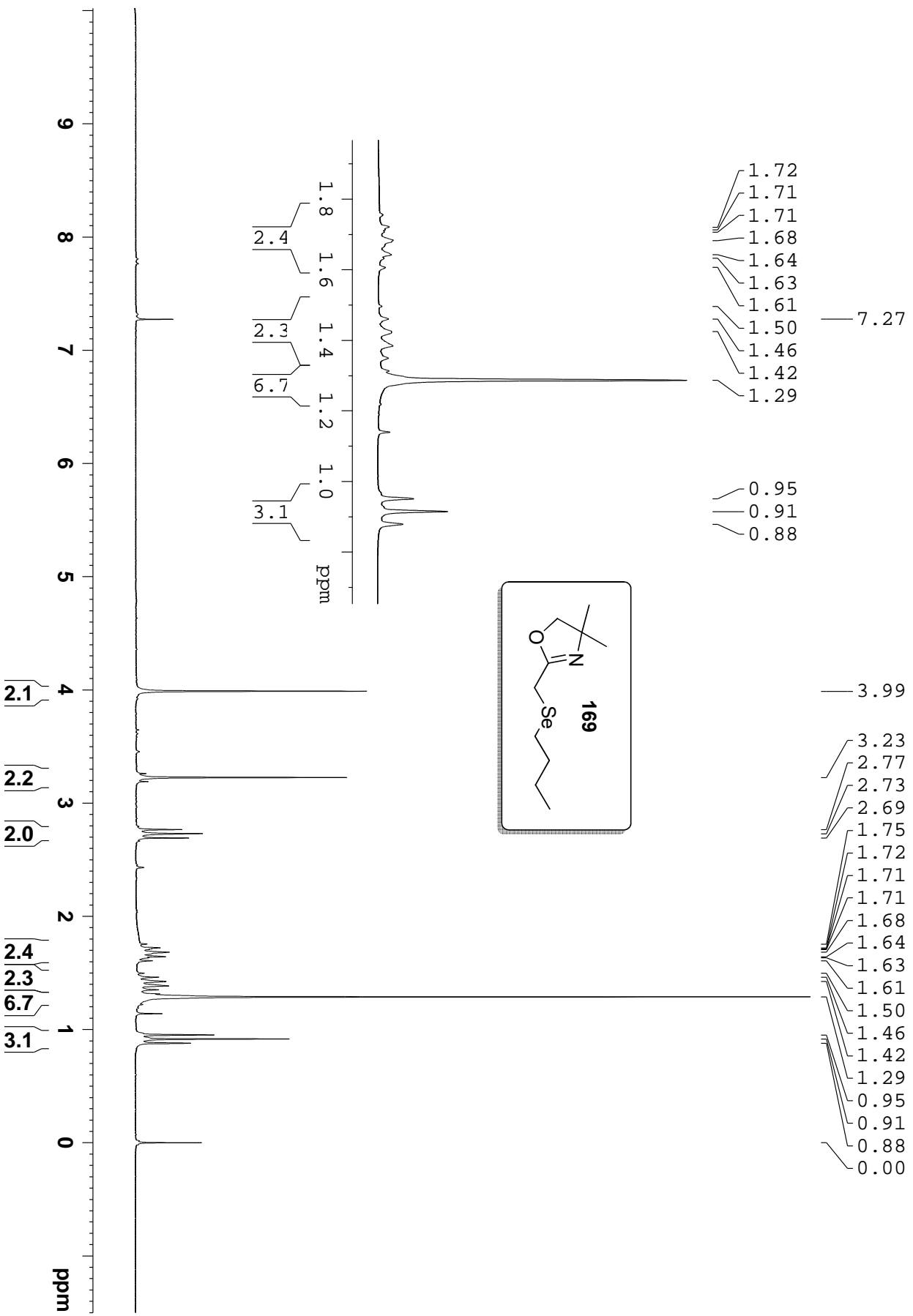
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 167

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 168

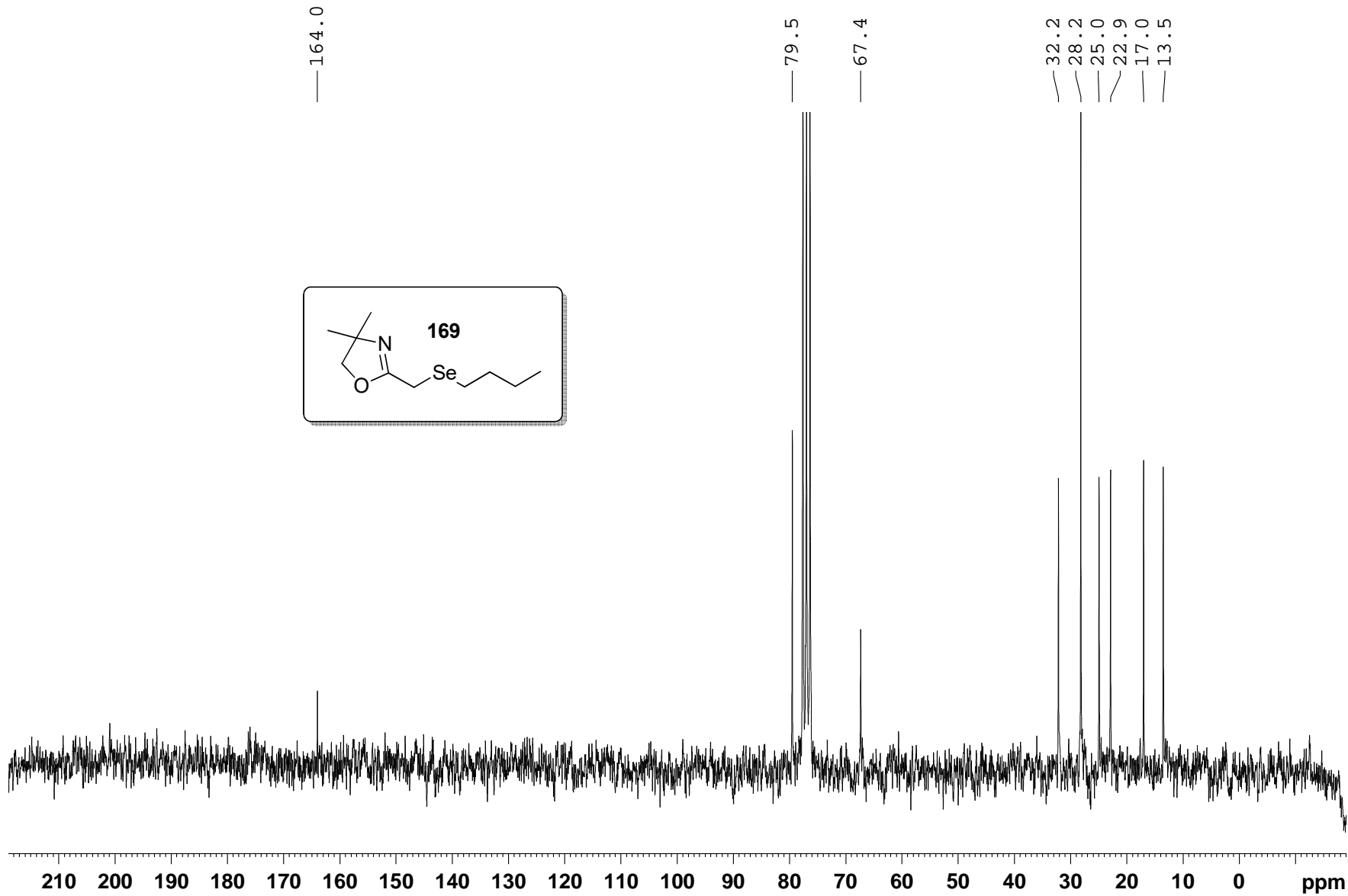


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 168

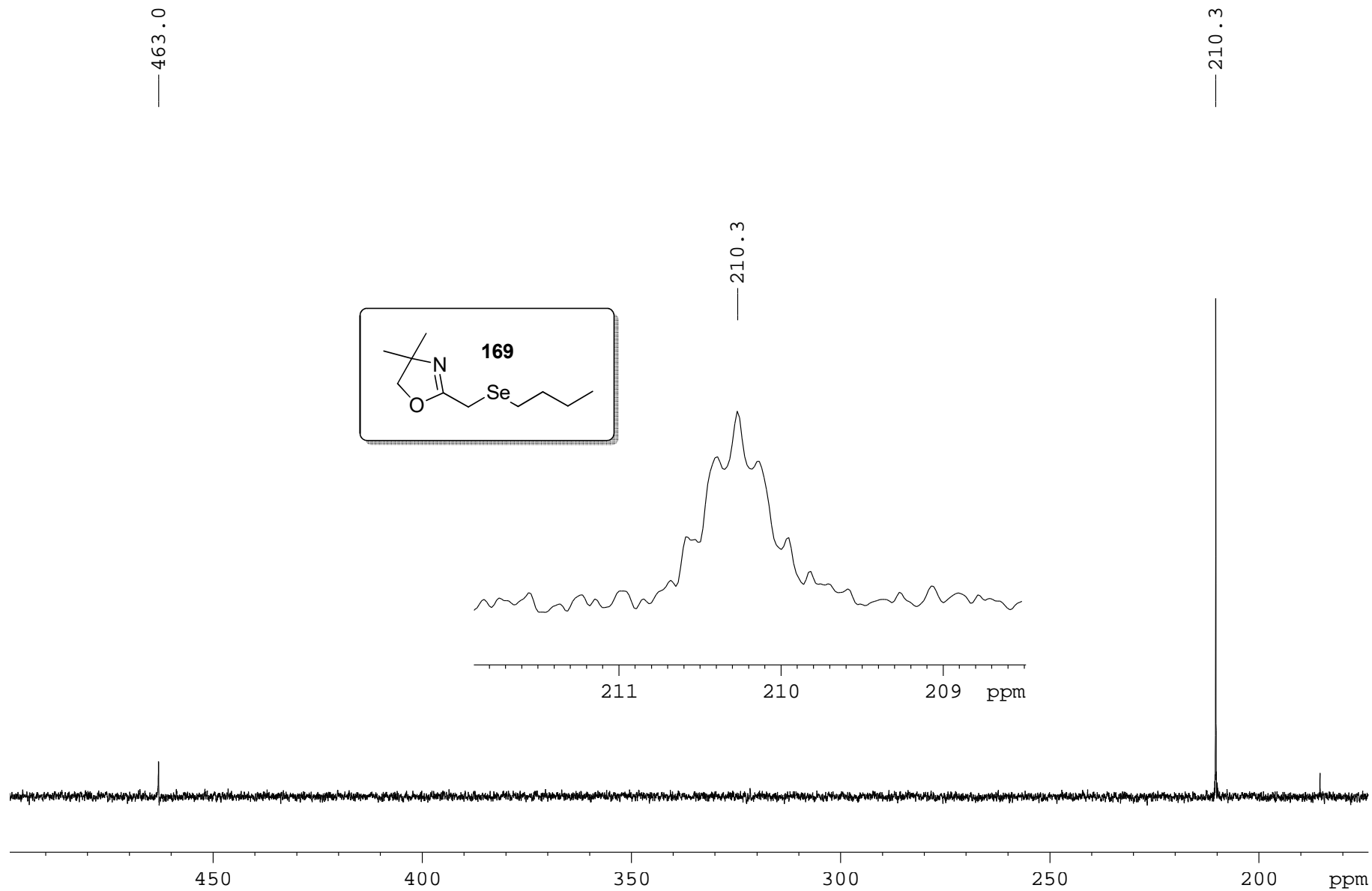
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 169



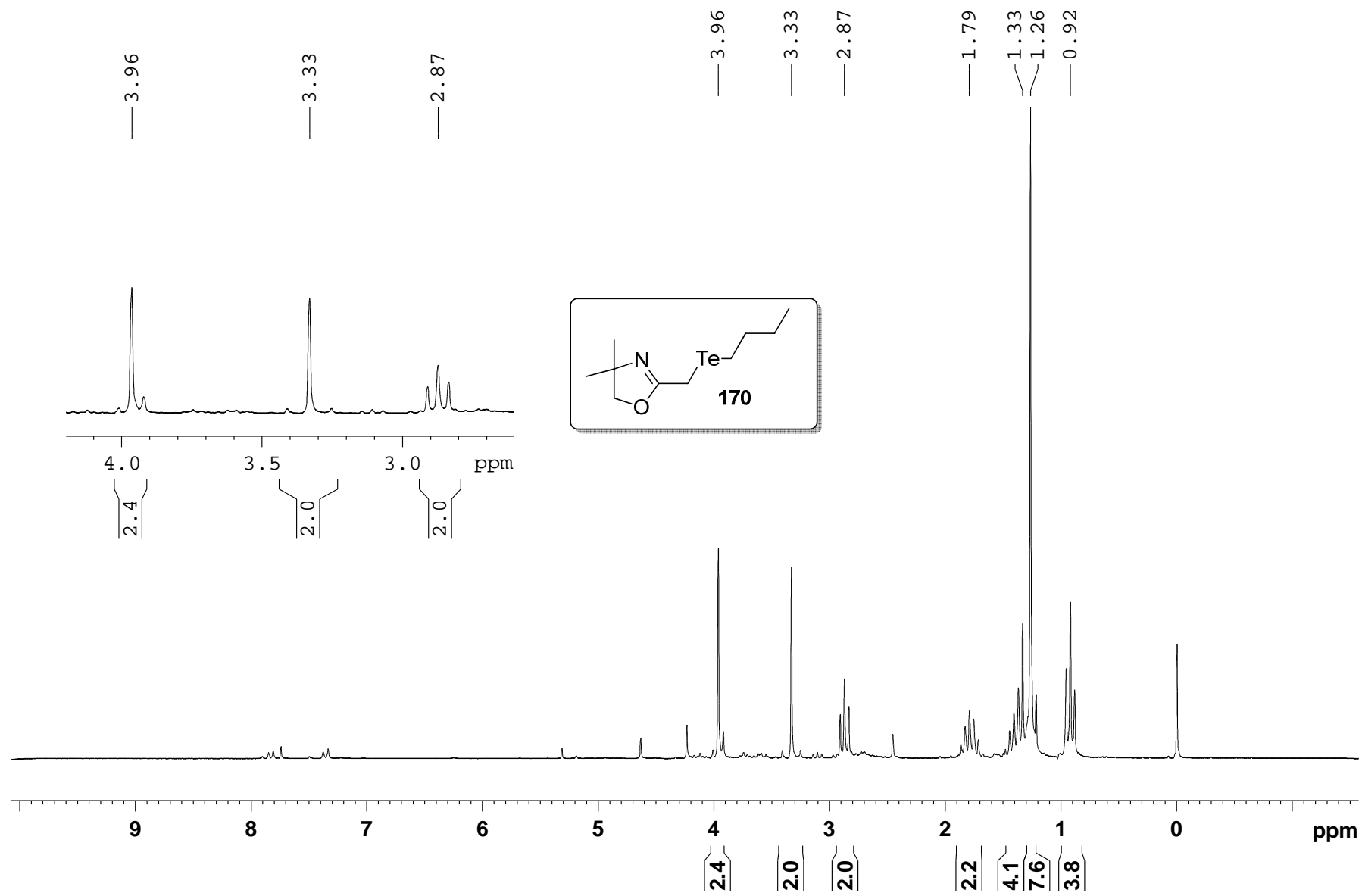
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 169



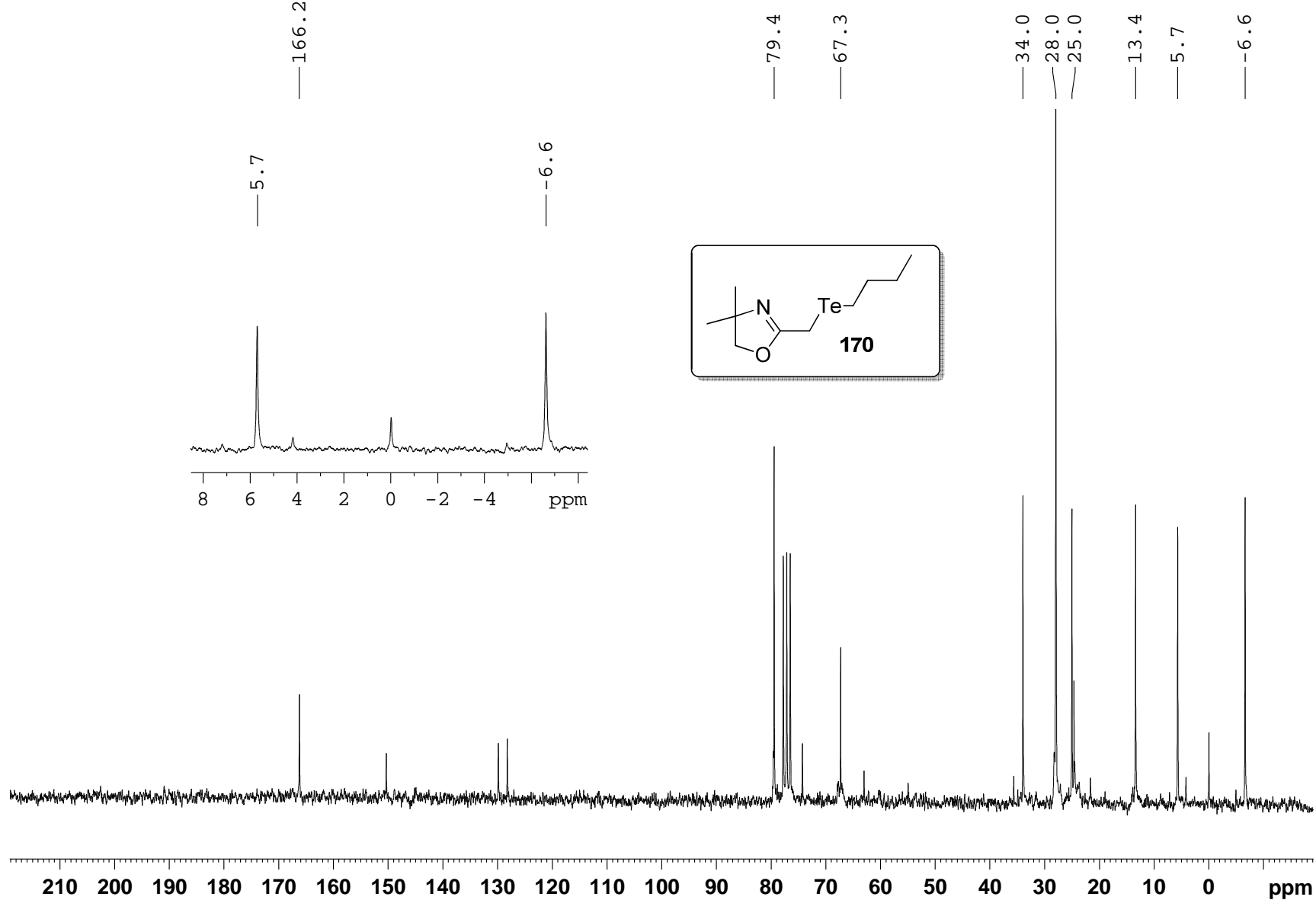
Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ e ^{77}Se (76 MHz, CDCl_3) (ampliação do quinteto) de 169



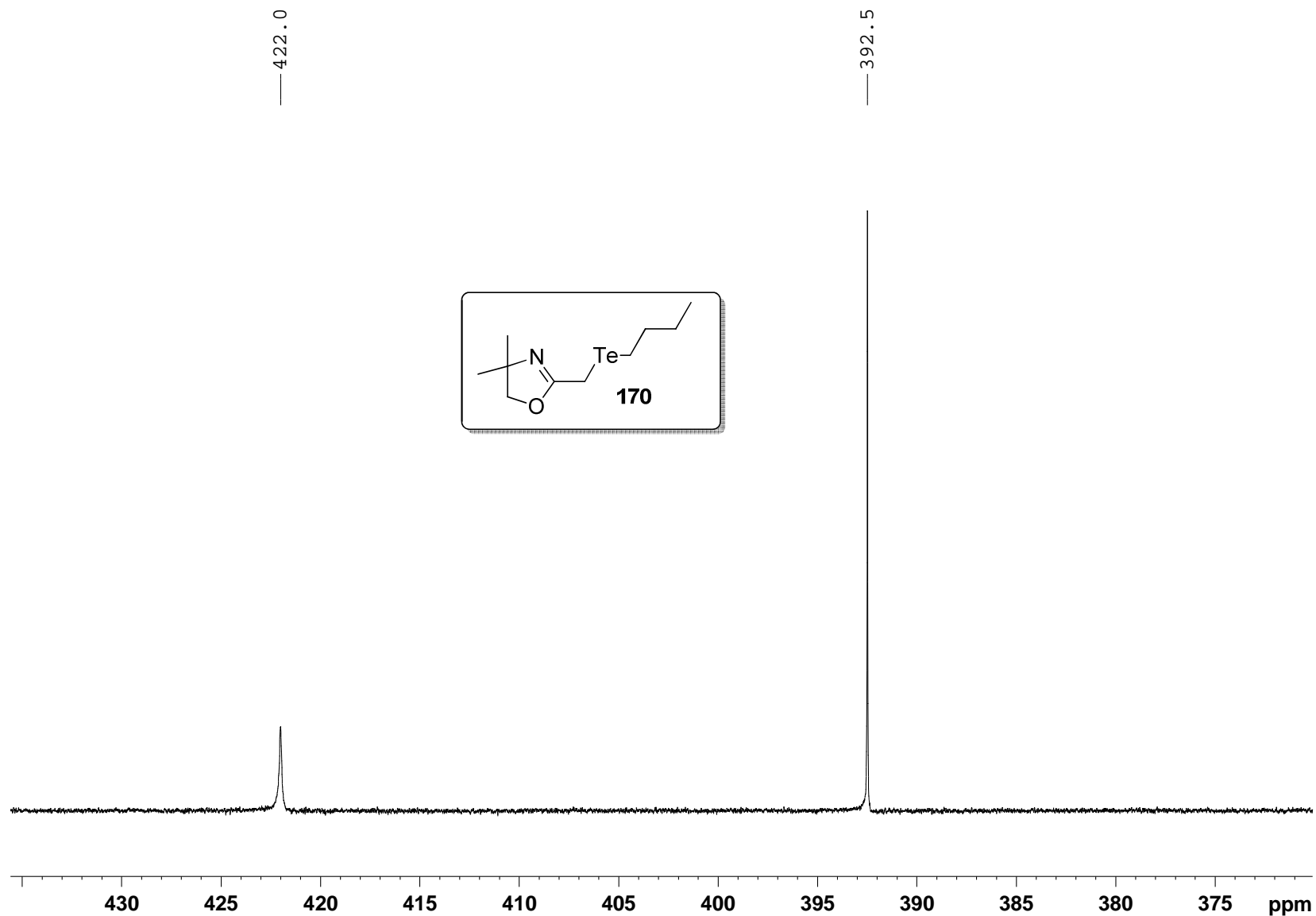
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 170



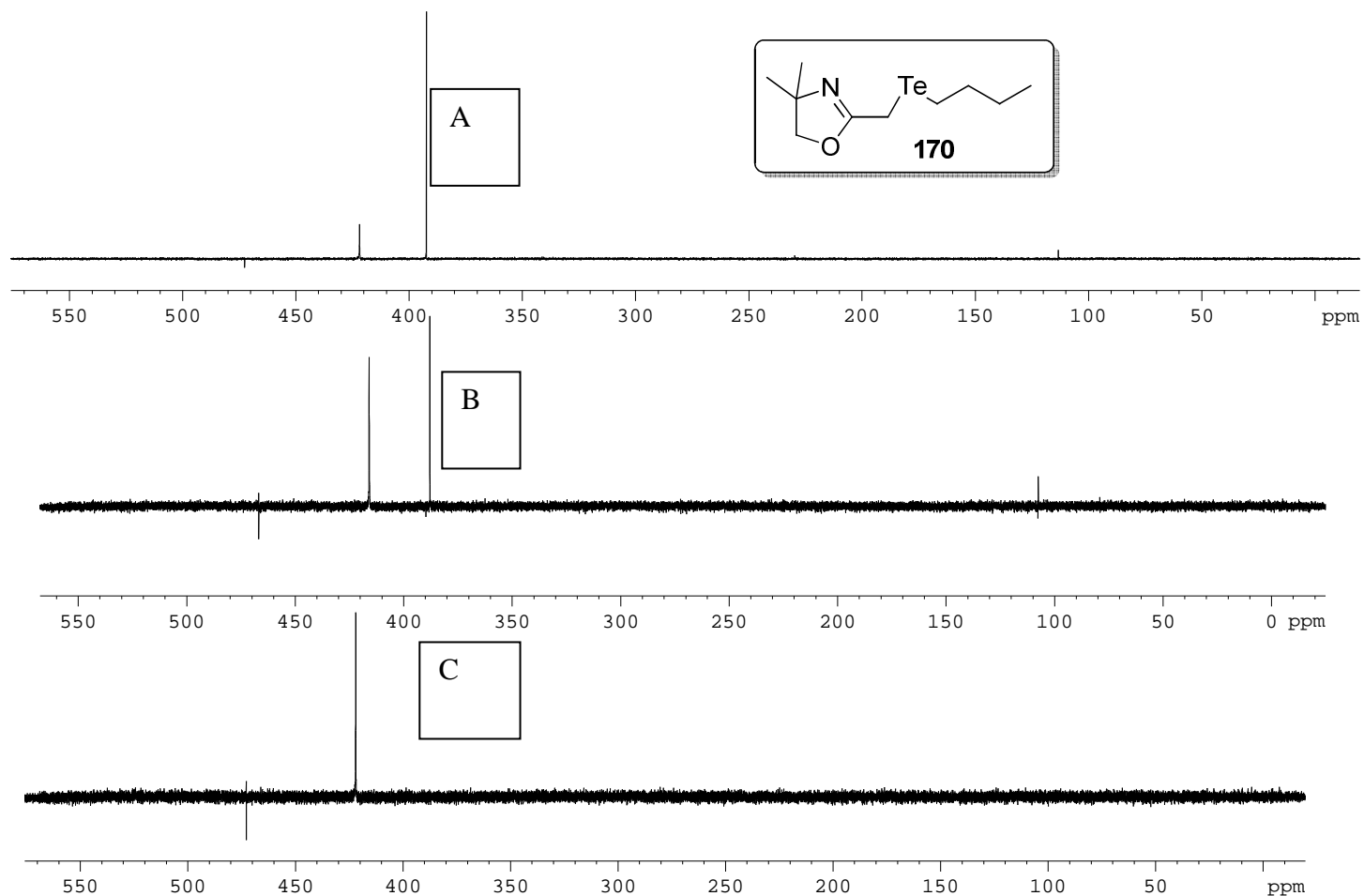
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 170



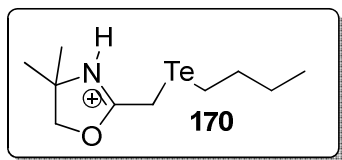
Espectro de RMN de ¹²⁵Te (126 MHz, CDCl₃) de 170



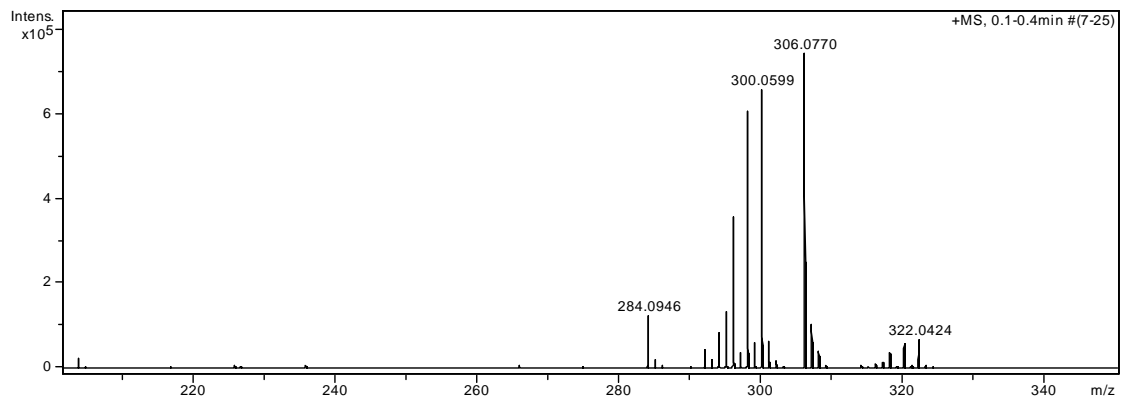
Comparação dos espectros de RMN de ^{125}Te (126 MHz, CDCl_3) do composto 170 no processo de degradação. Tempo zero (A), 20 minutos (B) e 40 minutos (C).



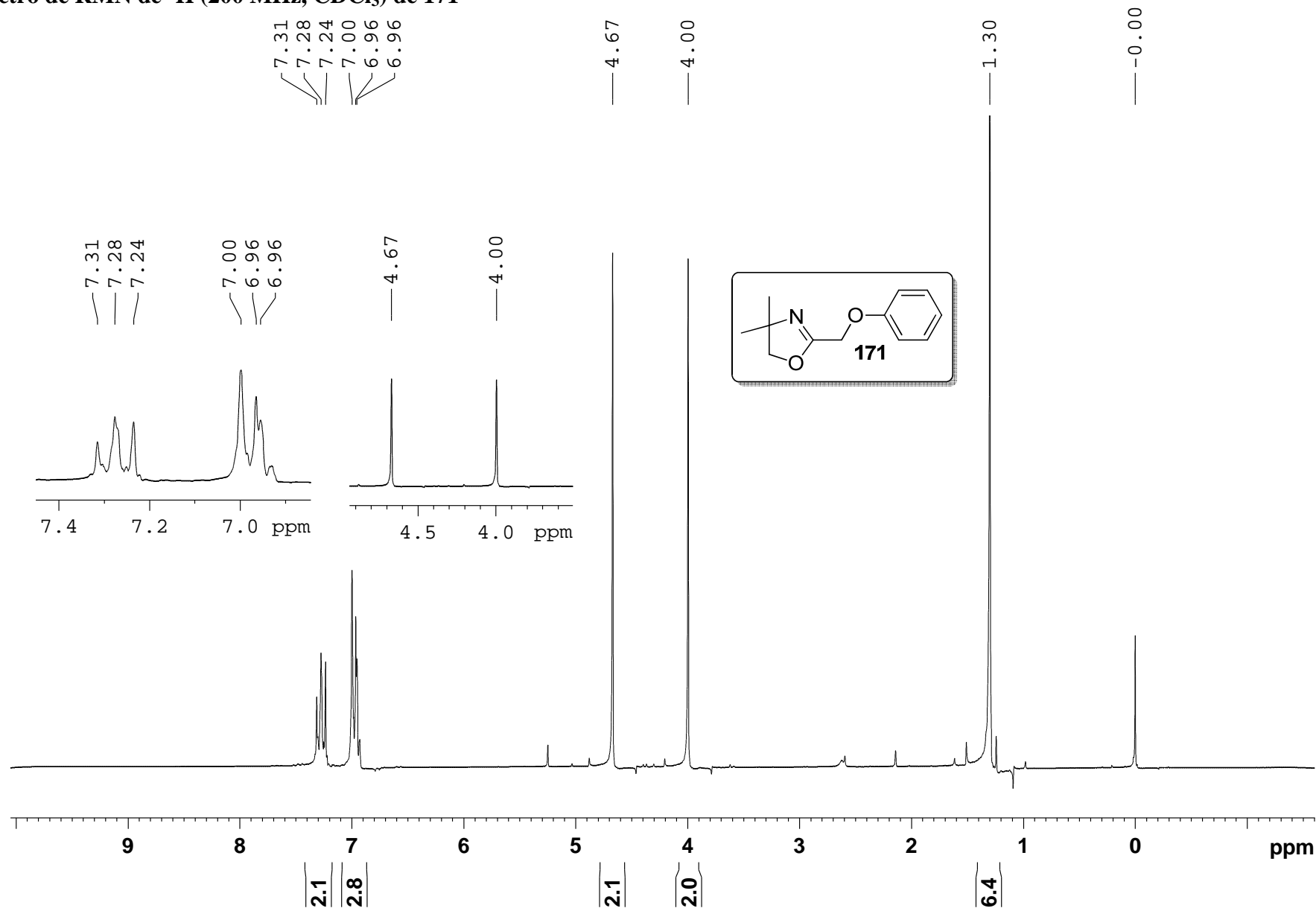
Espectro de massas de alta resolução HRMS ESI+ full scan do composto 170.

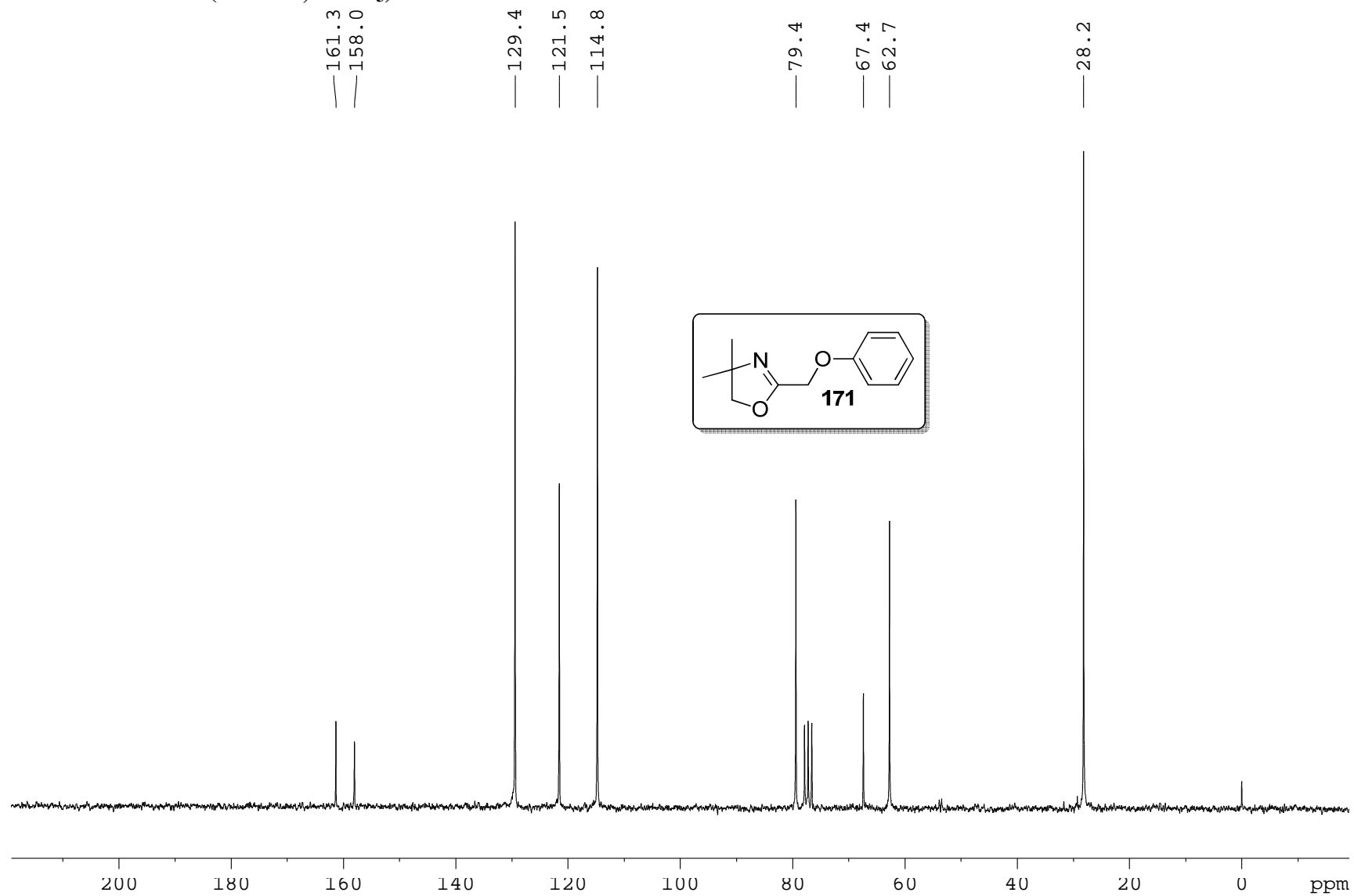


Chemical Formula: $C_{10}H_{20}NOTe^+$
Exact Mass: 300,06

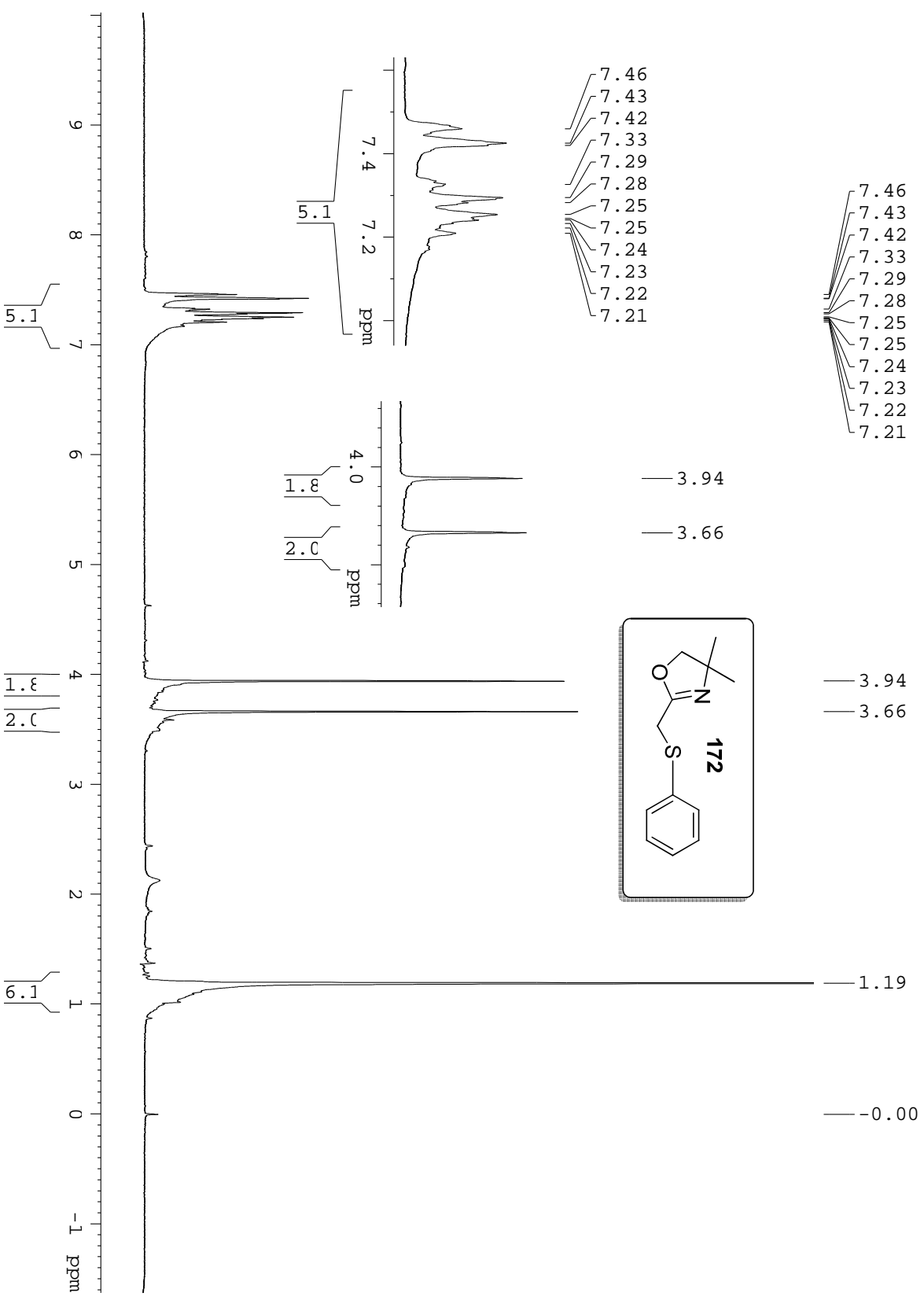


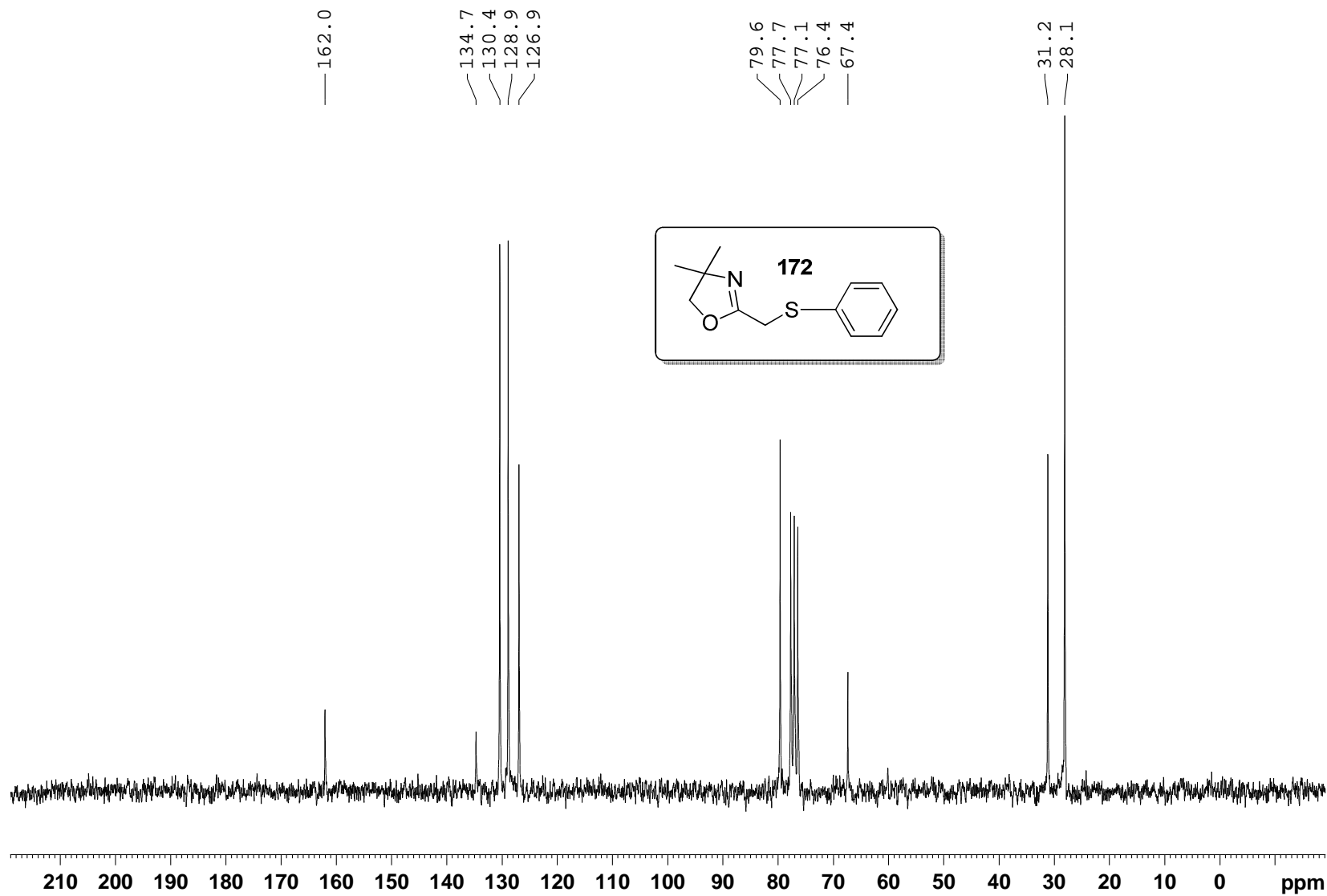
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 171



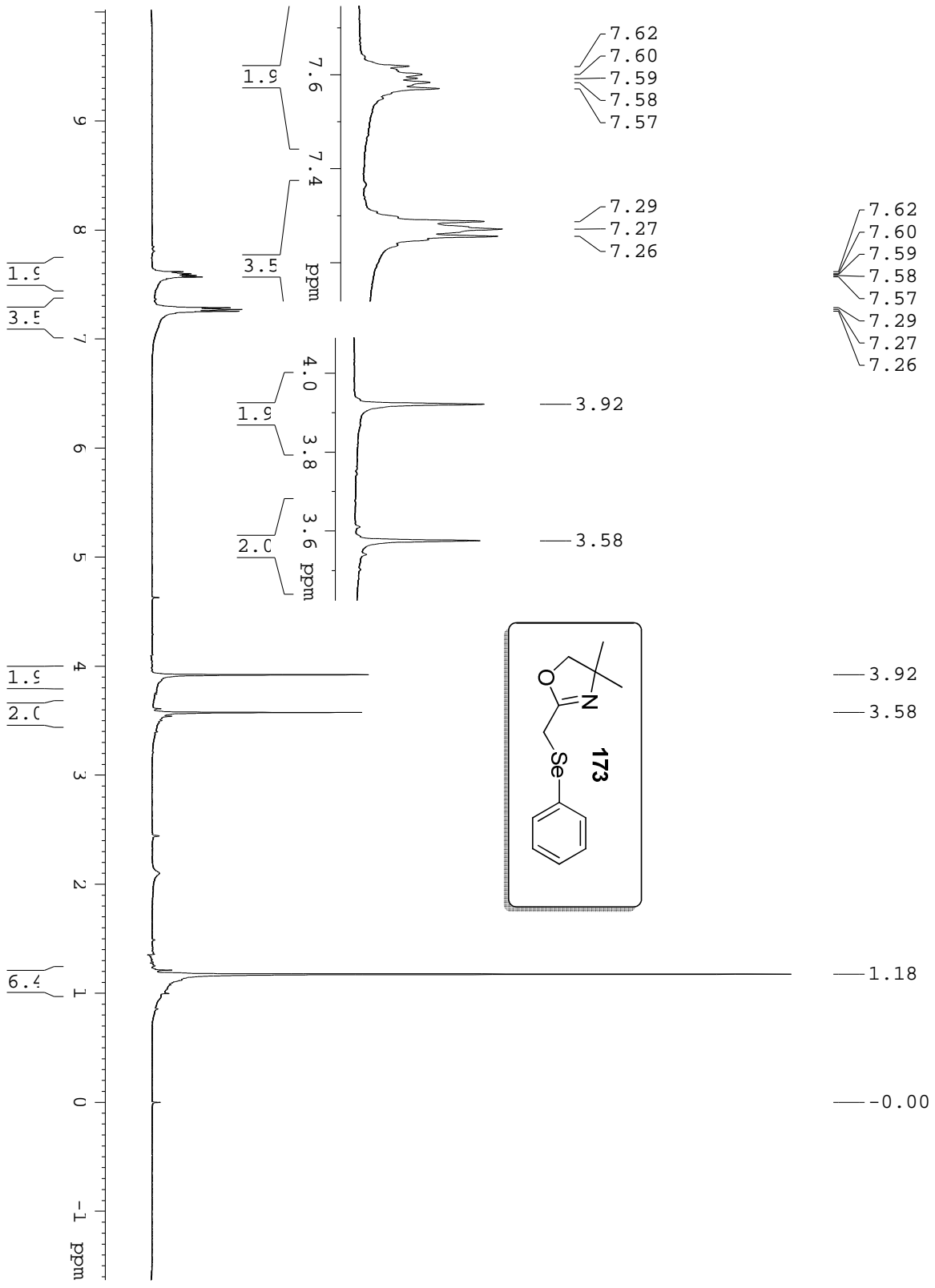
Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 171

Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 172

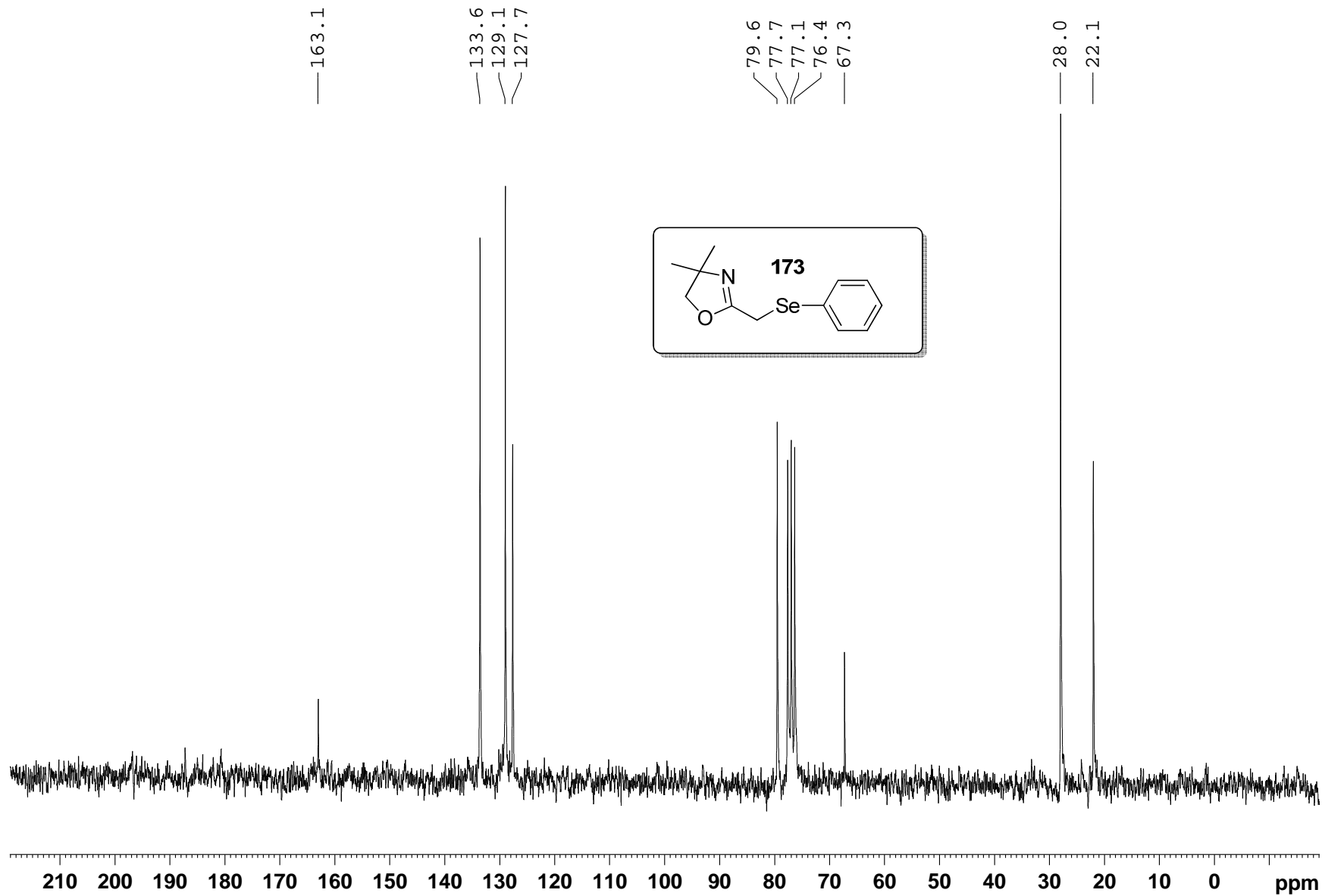


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) de 172

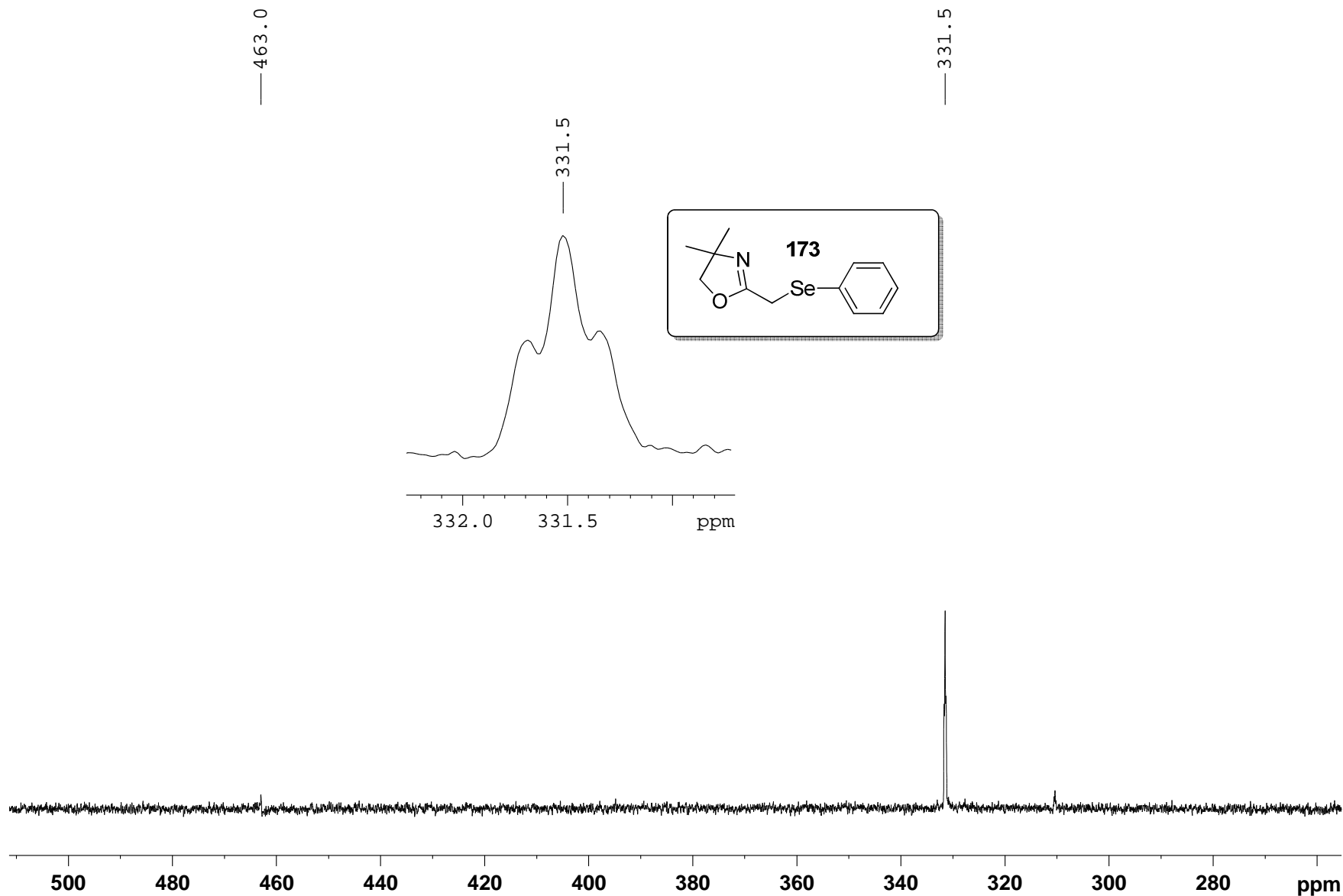
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 173



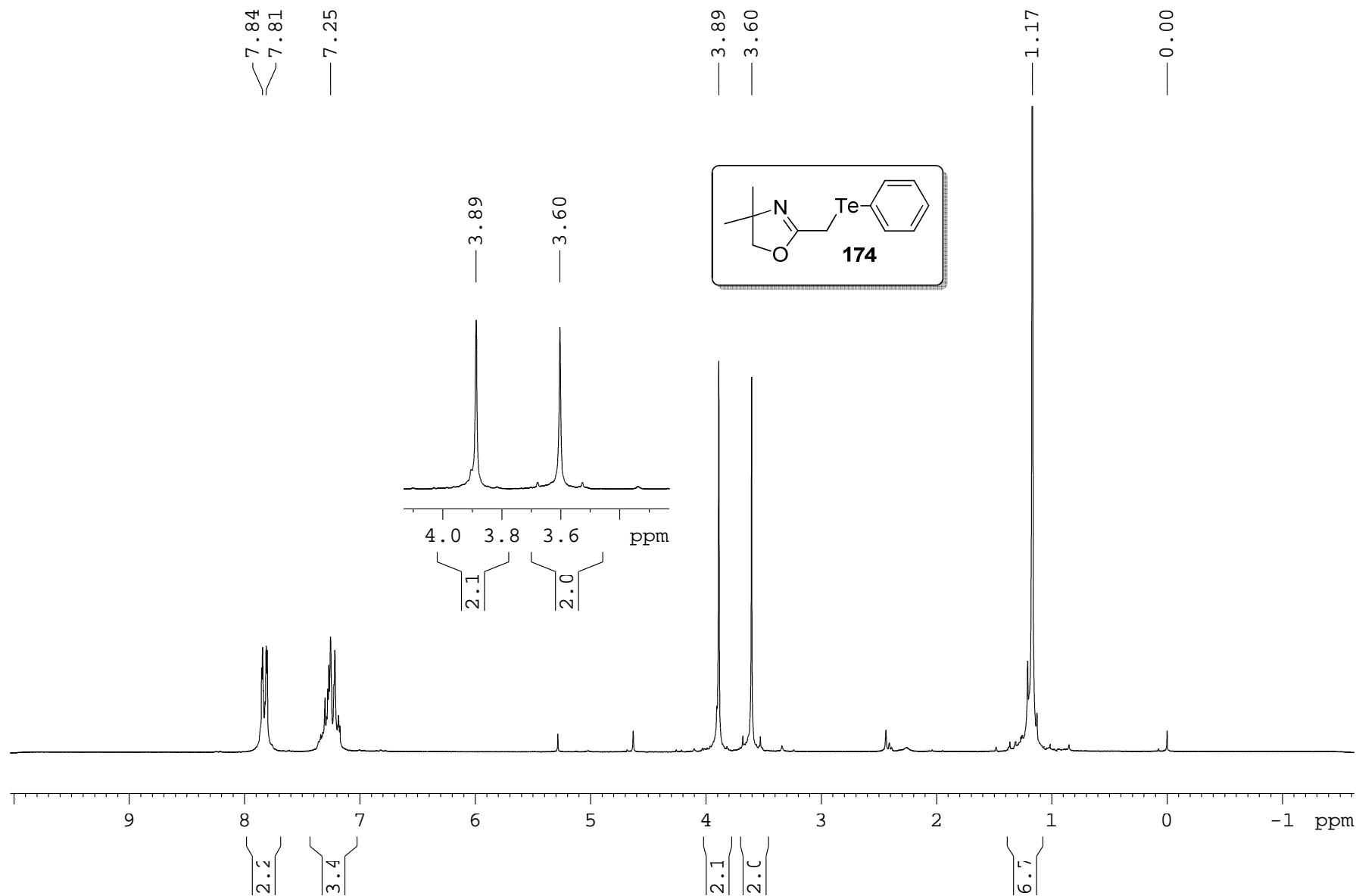
Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) de 173

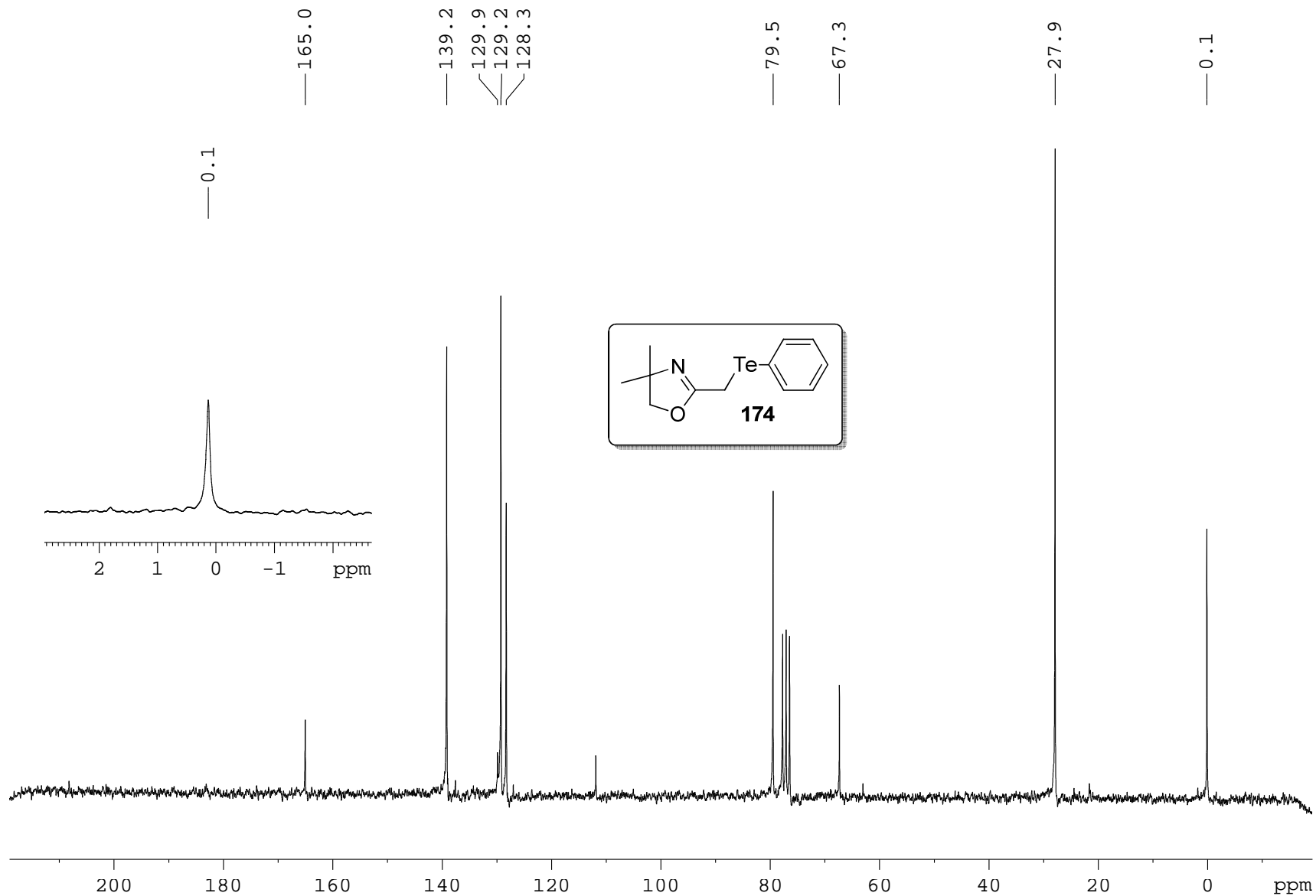


Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) e ampliação do sinal em 331 ppm acoplado a hidrogênios de 173:

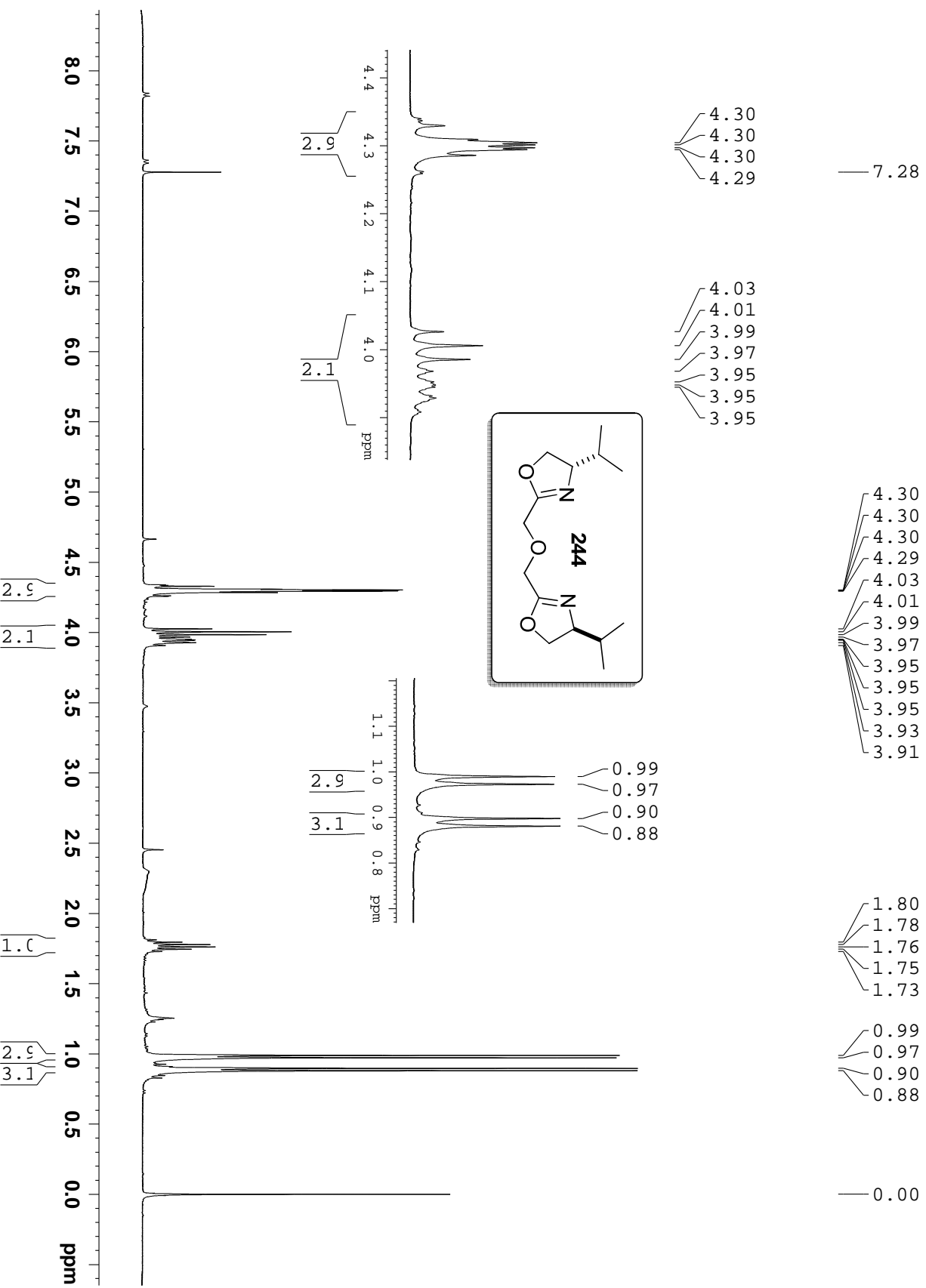


Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) do composto 174:

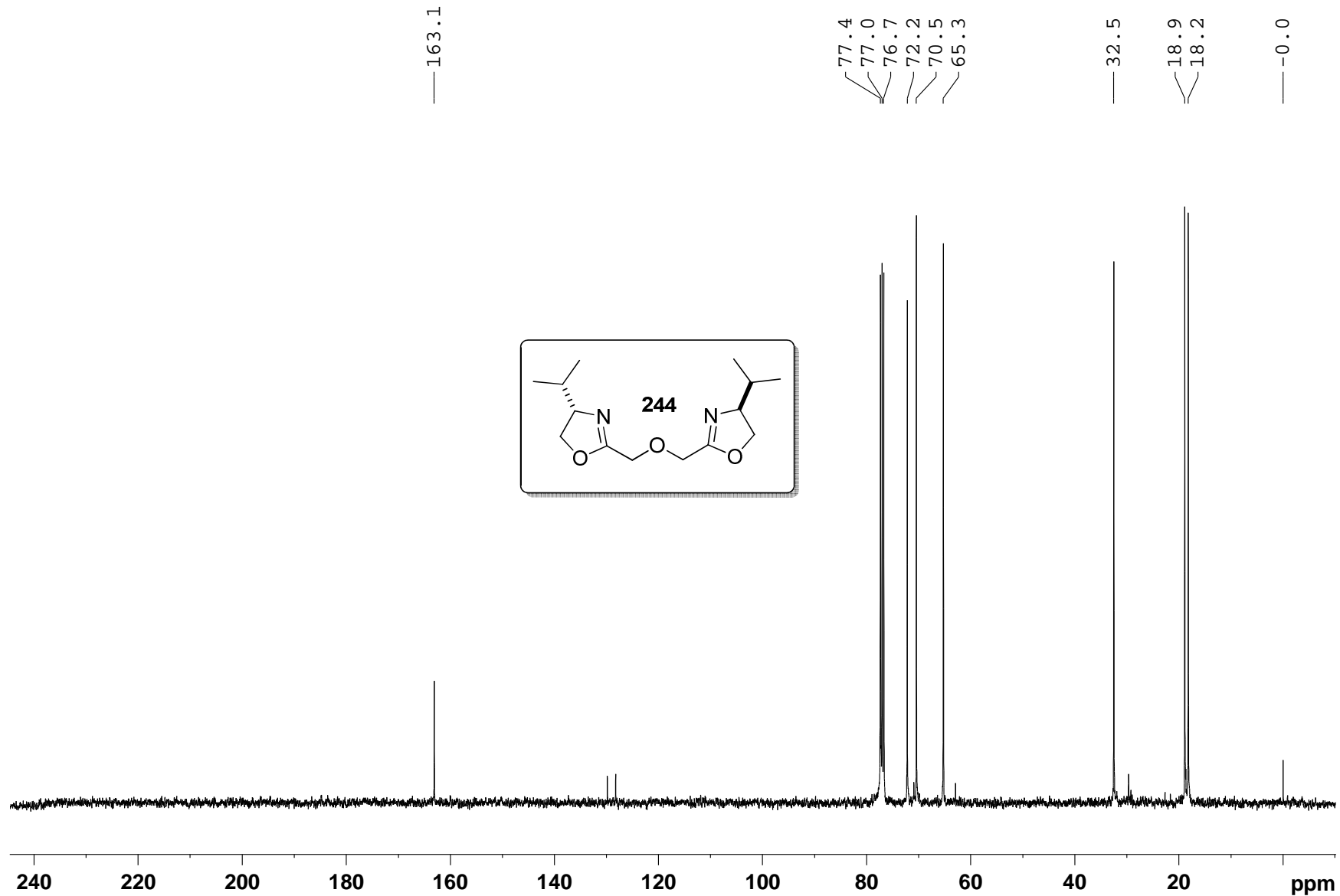


Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) do composto 174:

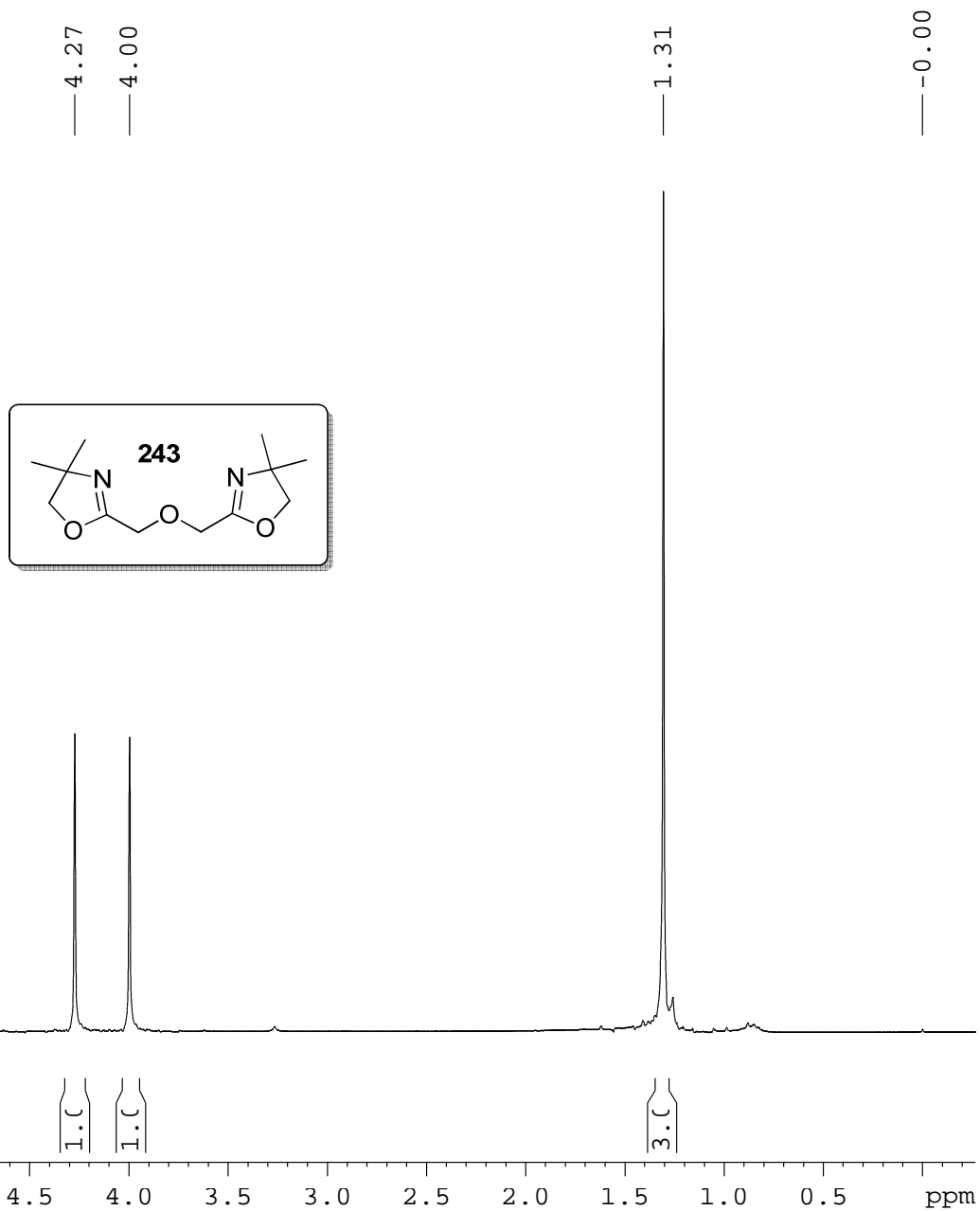
Espectro de RMN de ^1H de 244 (200 MHz, CDCl_3) com expansões.



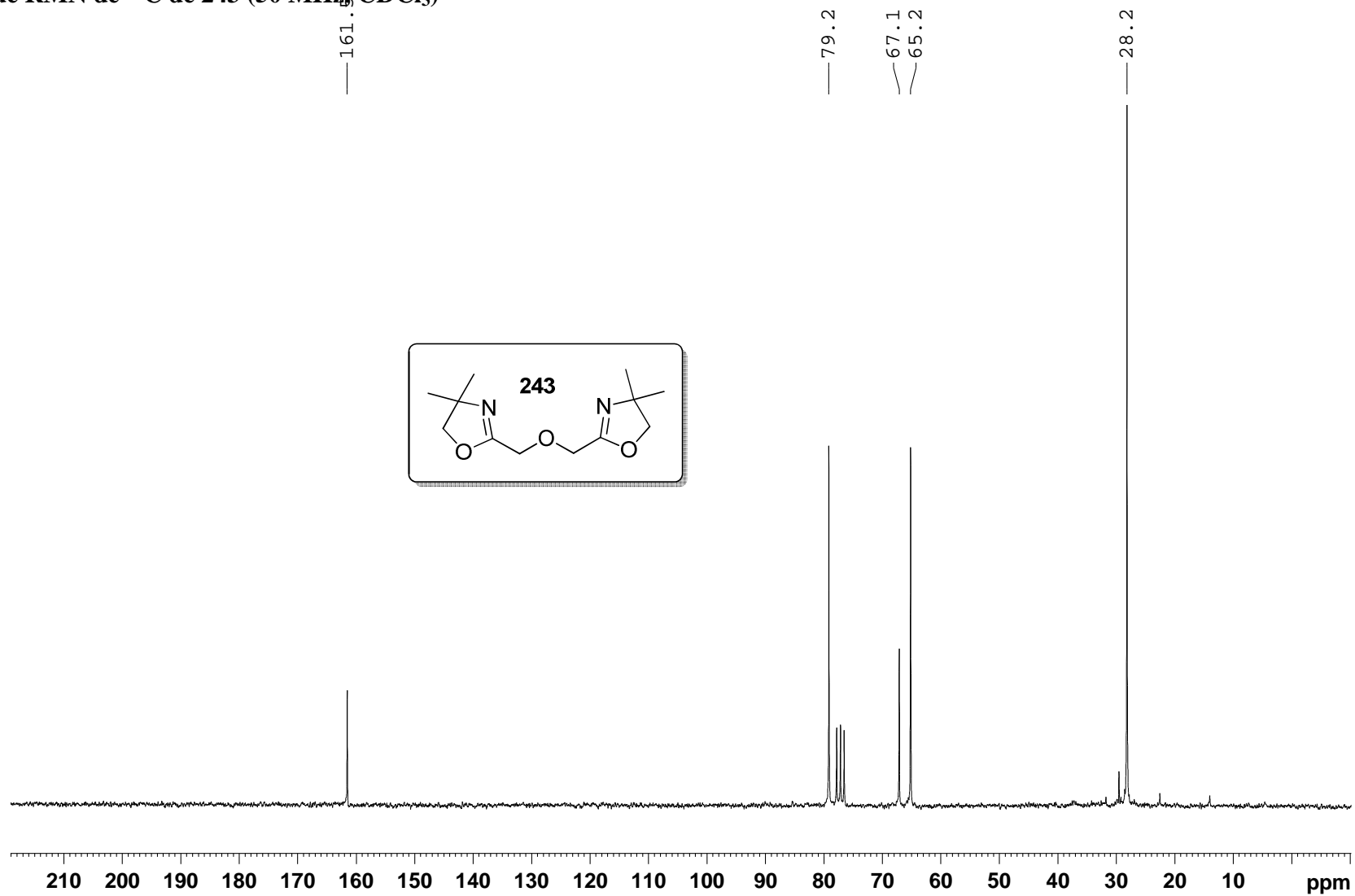
Espectro de RMN de ¹³C de 244 (50 MHz, CDCl₃)

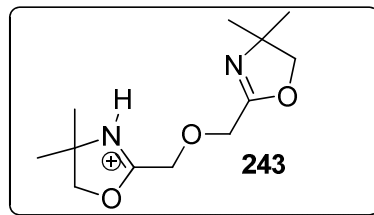


Espectro de RMN de ¹H de 243 (200 MHz, CDCl₃)



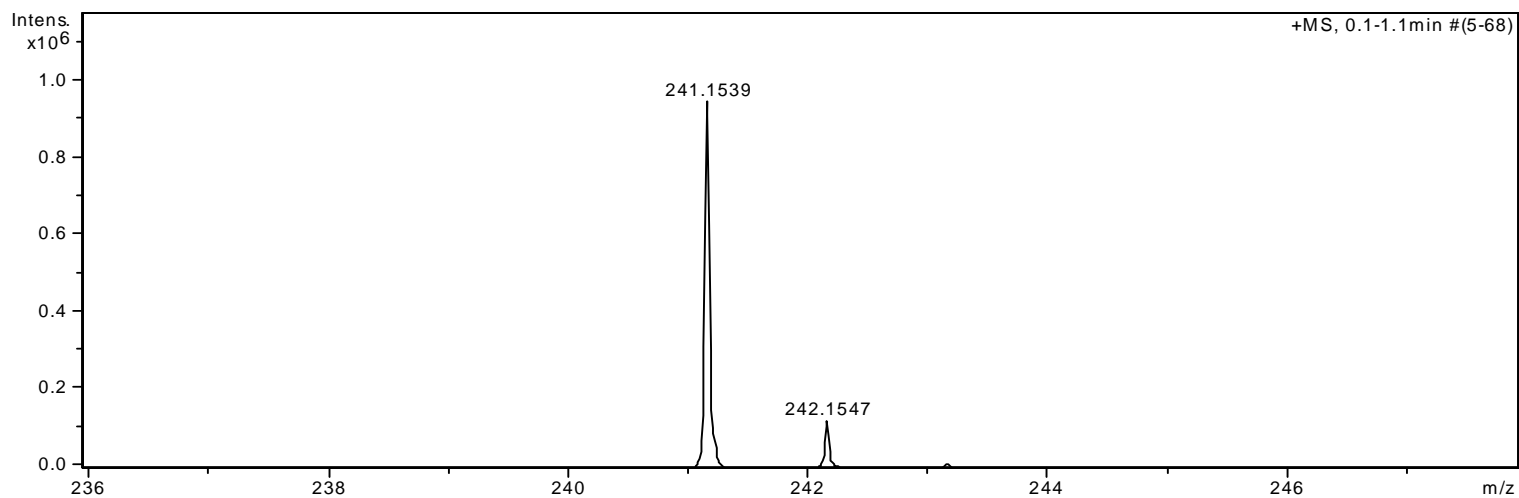
Espectro de RMN de ¹³C de 243 (50 MHz, CDCl₃)



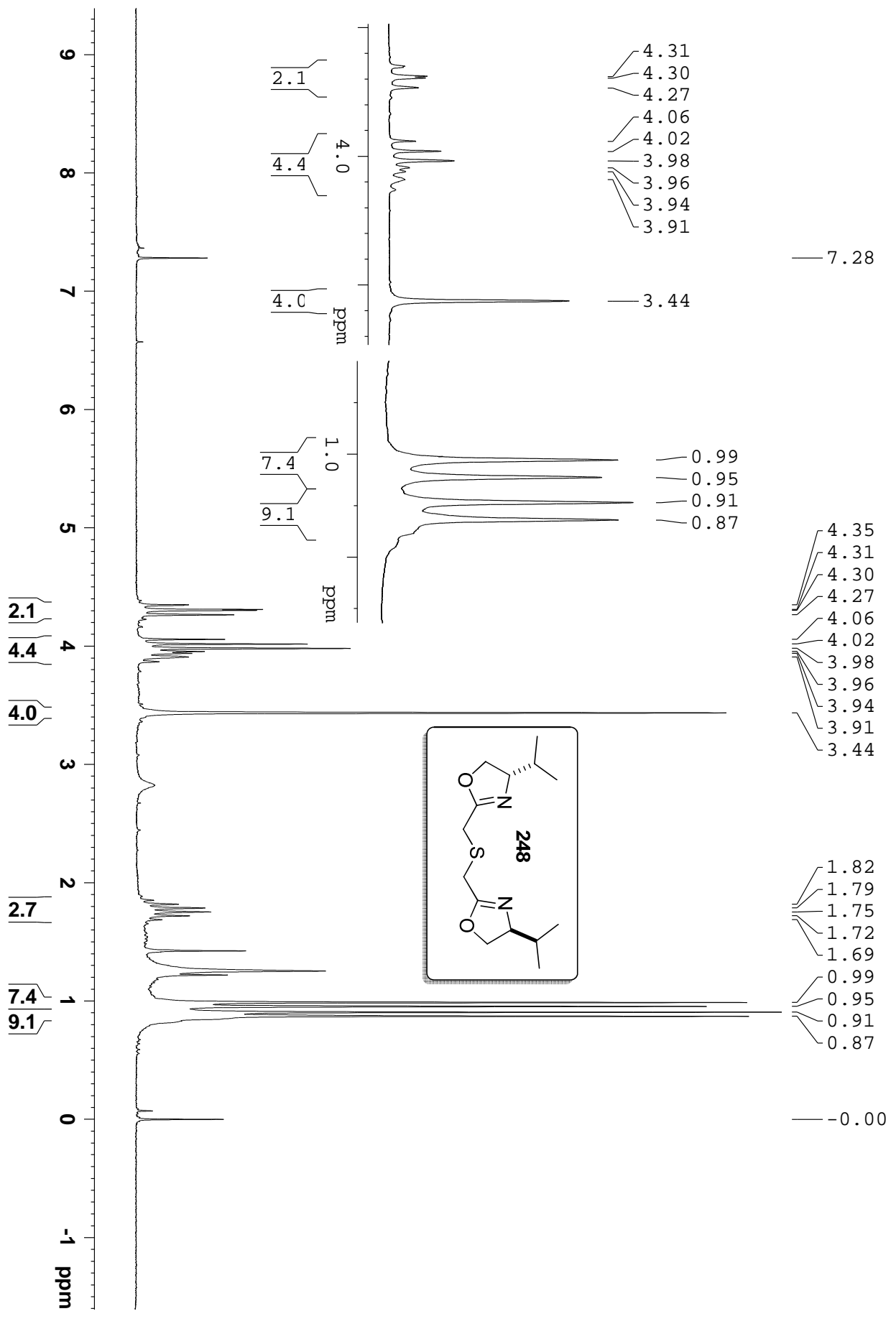
Espectro de massas de alta resolução(HRMS ESI-MS+) de 243 [M+1] – full scan

Chemical Formula: $C_{12}H_{21}N_2O_3^+$

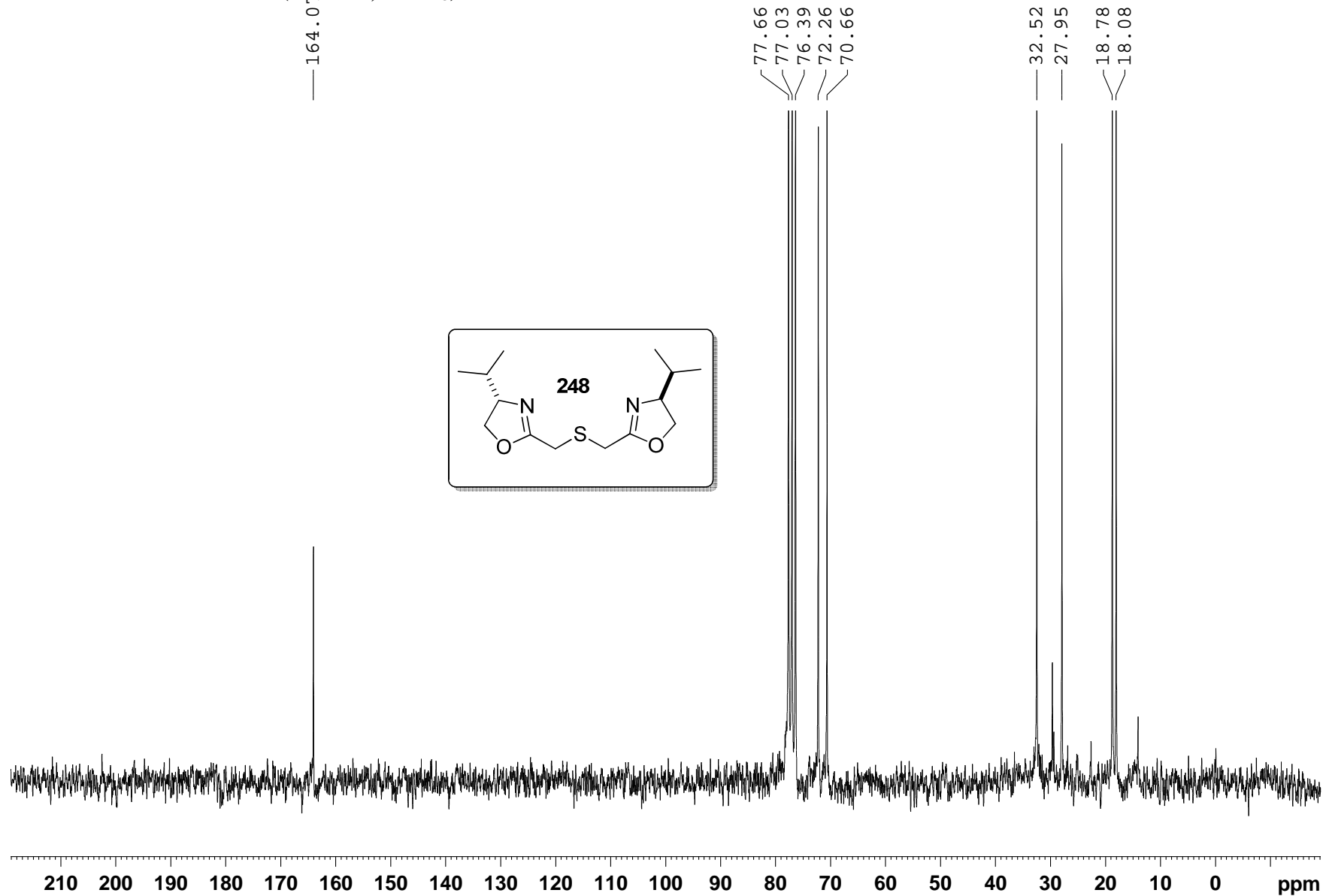
Exact Mass: 241,1547

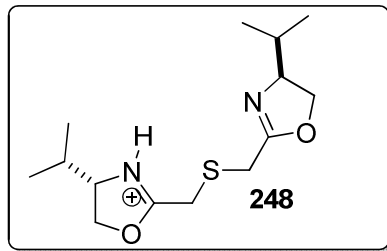


Espectro de RMN de ¹H de 248 (200 MHz, CDCl₃):

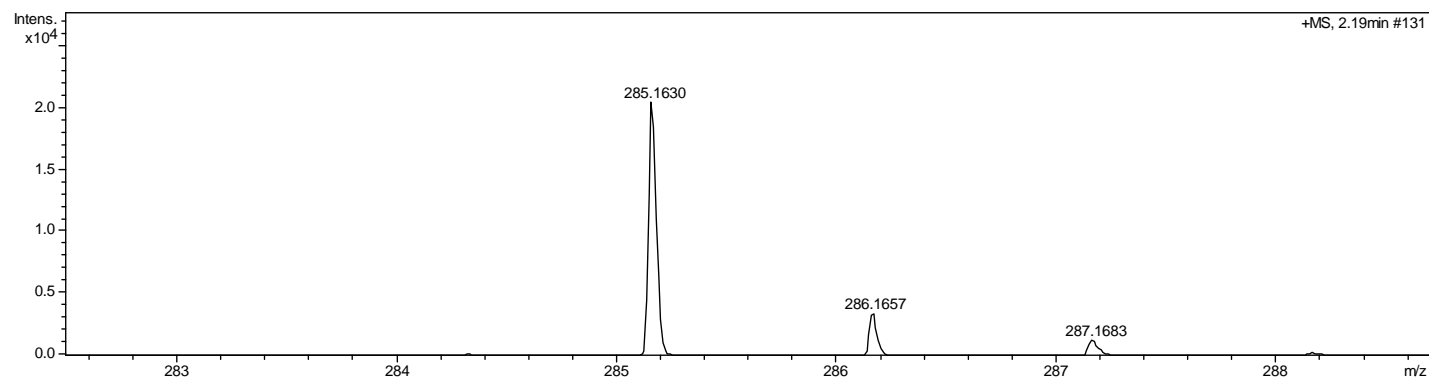


Espectro de RMN de ¹³C de 248 (50 MHz, CDCl₃)

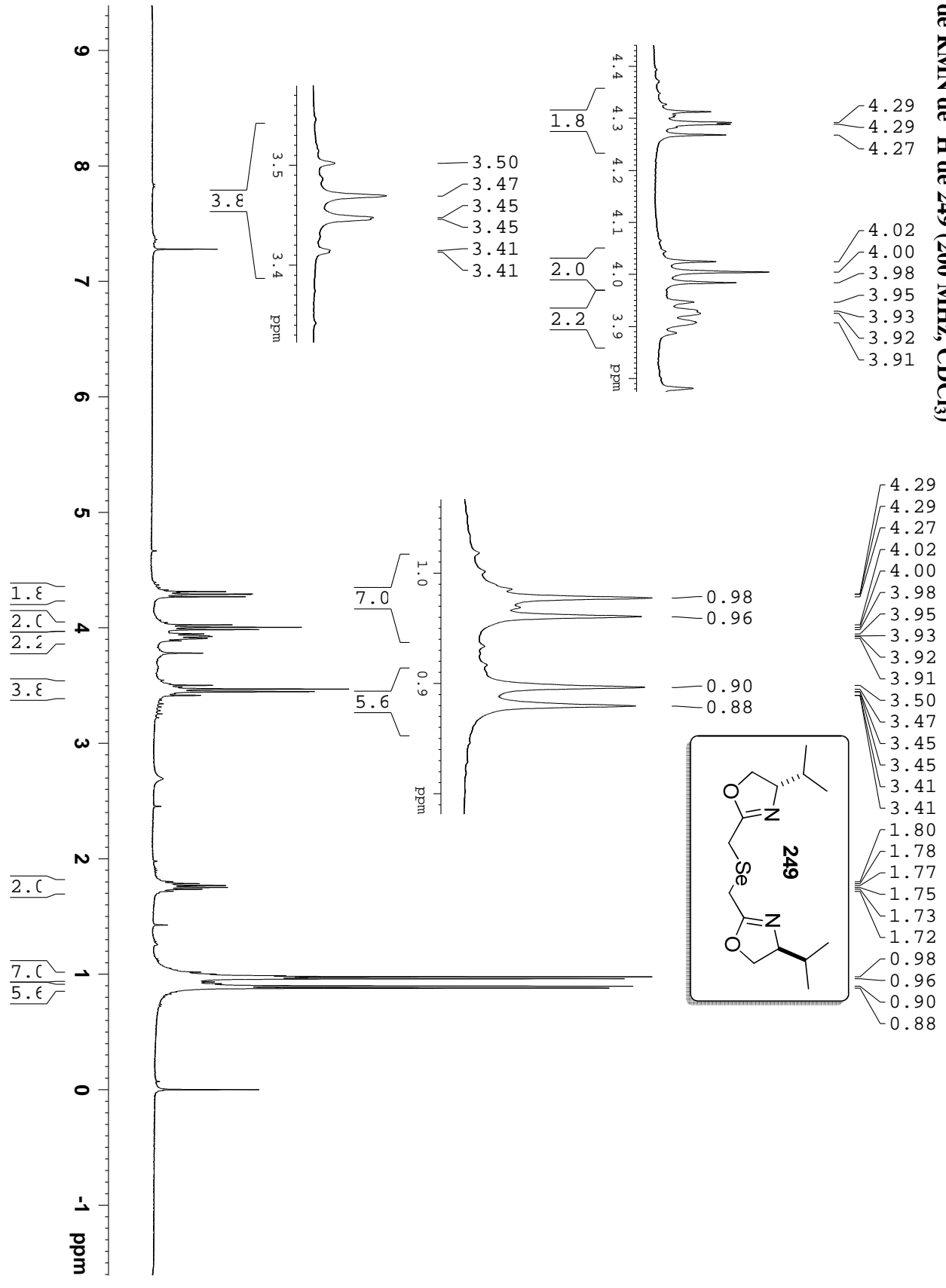


Espectro de massas de alta resolução (HRMS ESI-MS+) de 248 [M+1] – full scan

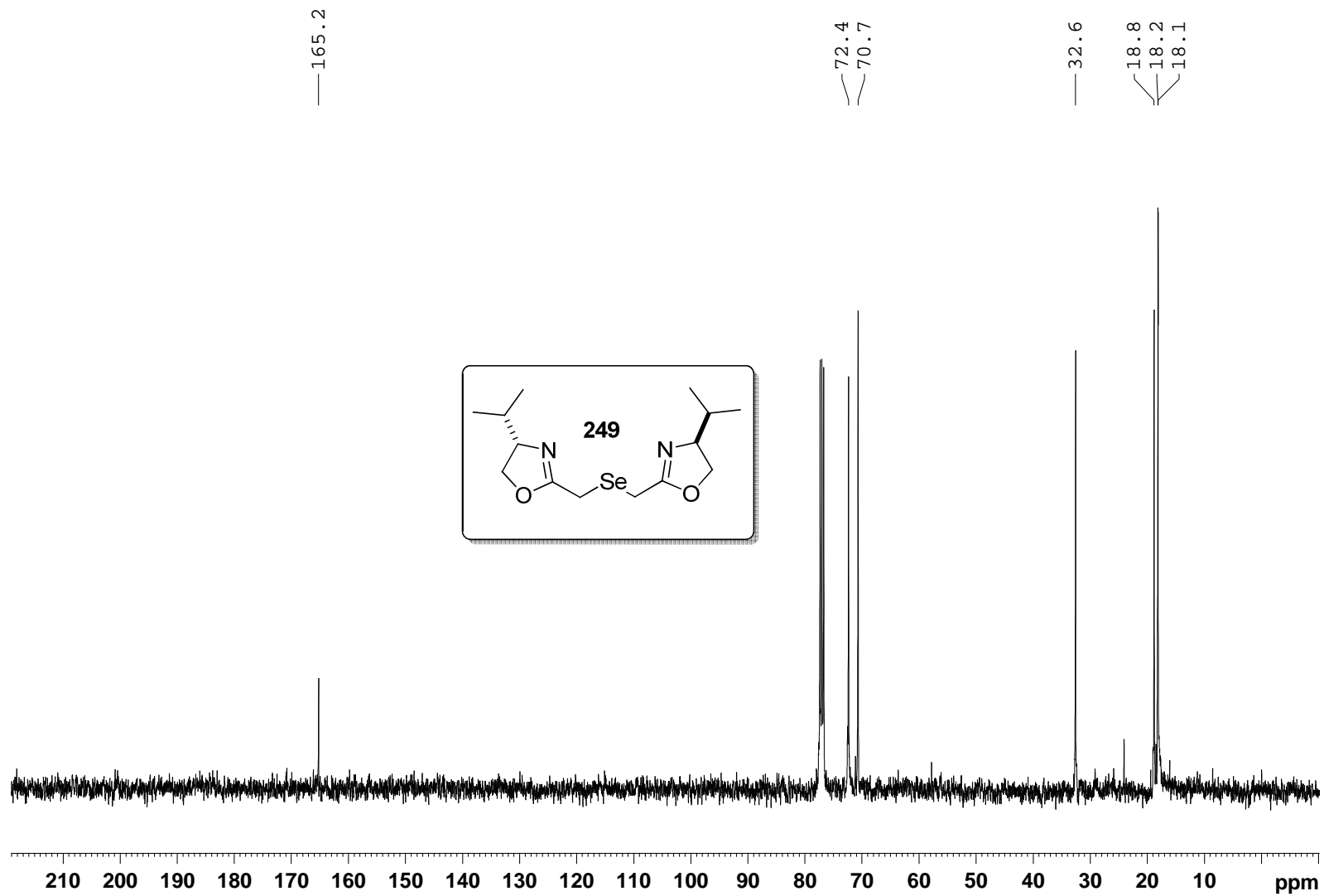
Chemical Formula: $C_{14}H_{25}N_2O_2S^+$
Exact Mass: 285,1631



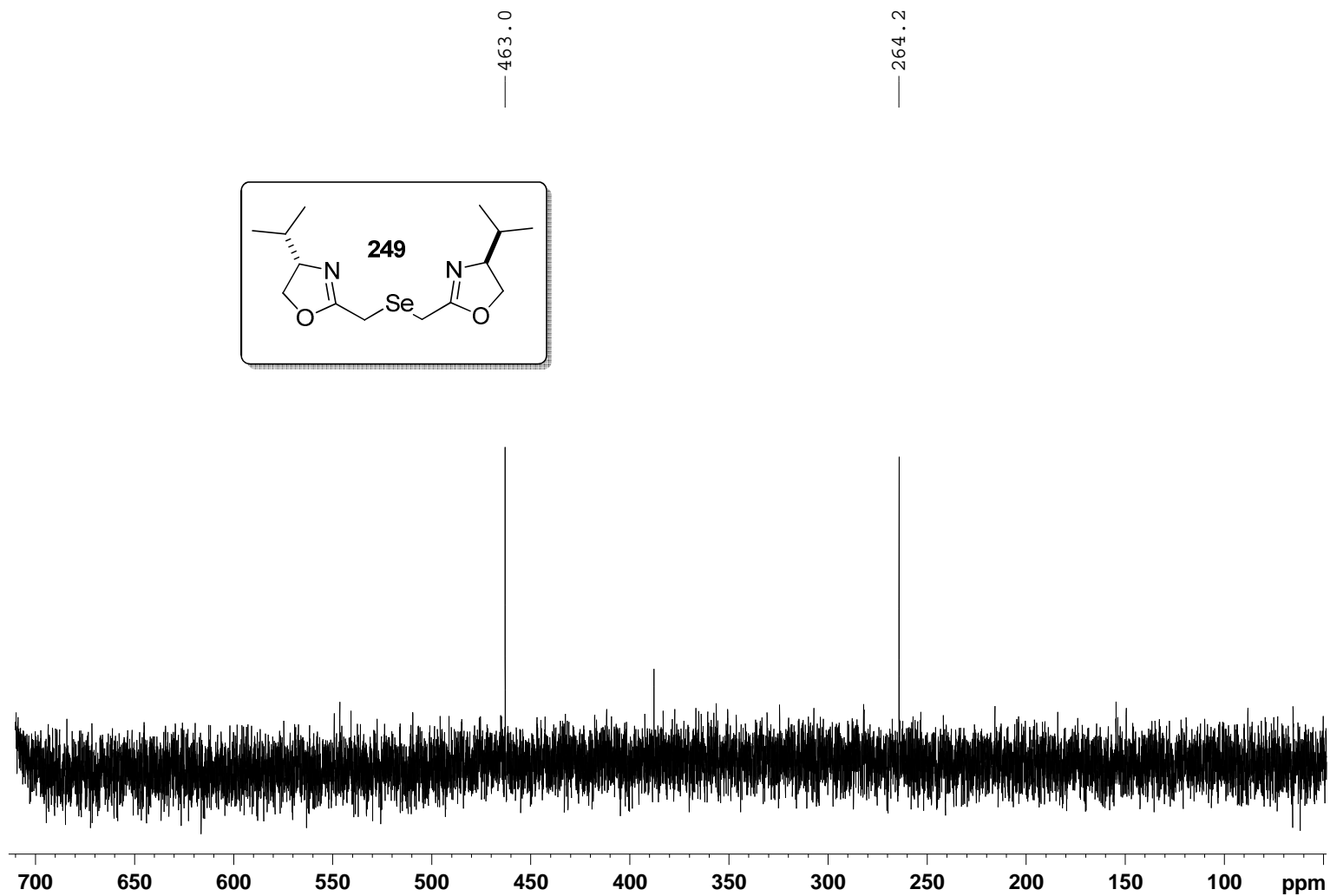
Espectro de RMN de ¹H de 249 (200 MHz, CDCl₃)



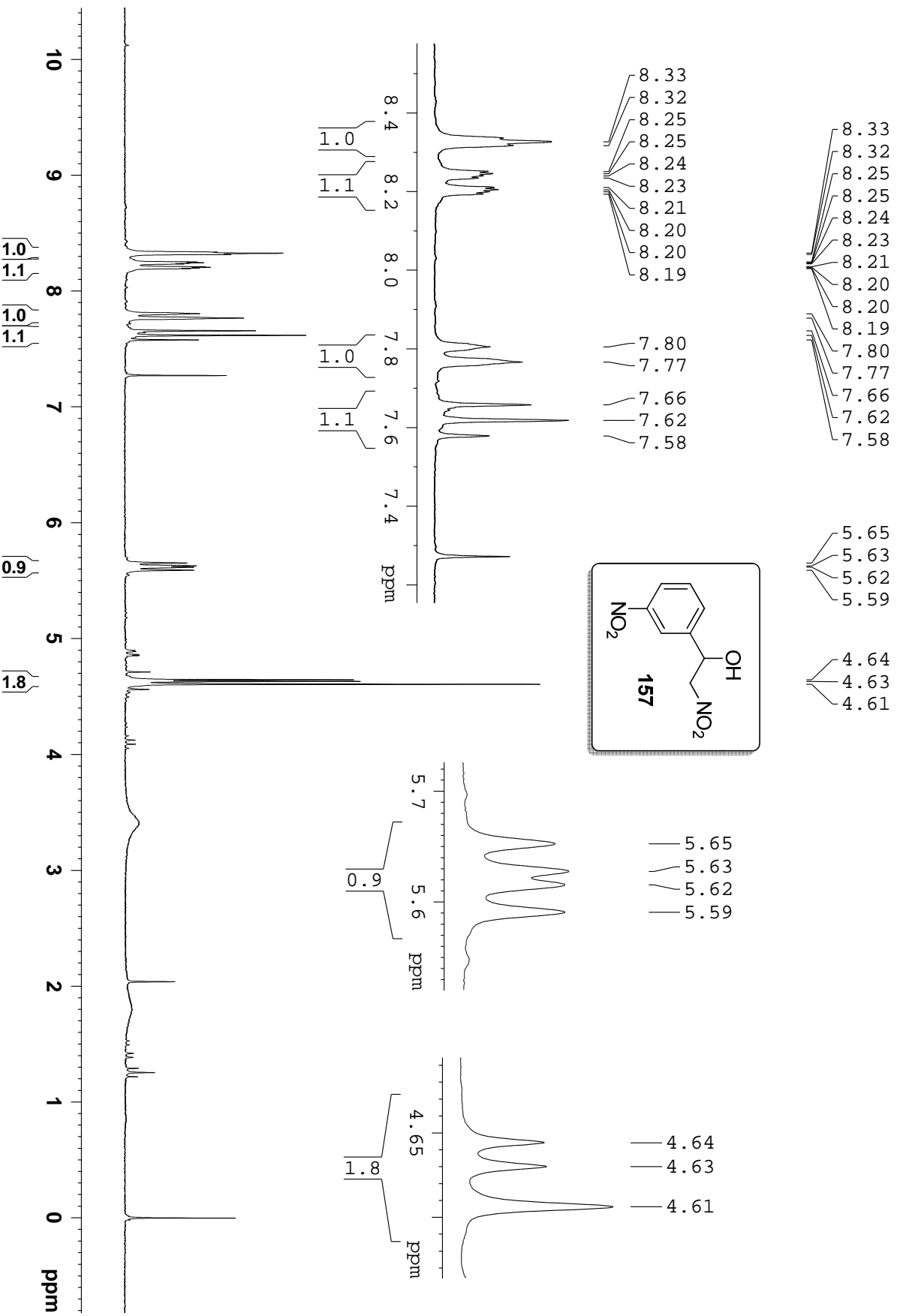
Espectro de RMN de ¹³C de 249 (50 MHz, CDCl₃)



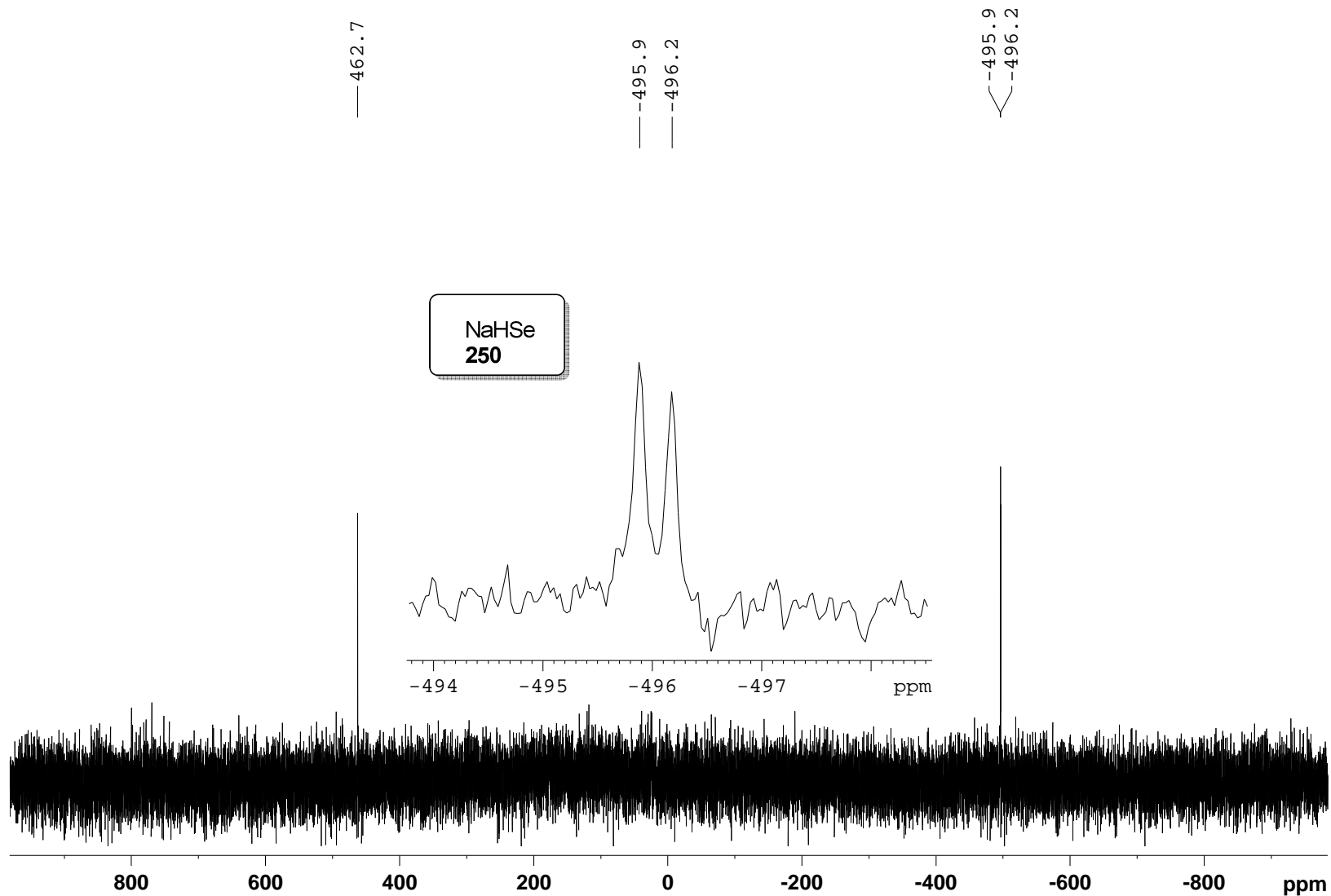
Espectro de RMN de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 249:



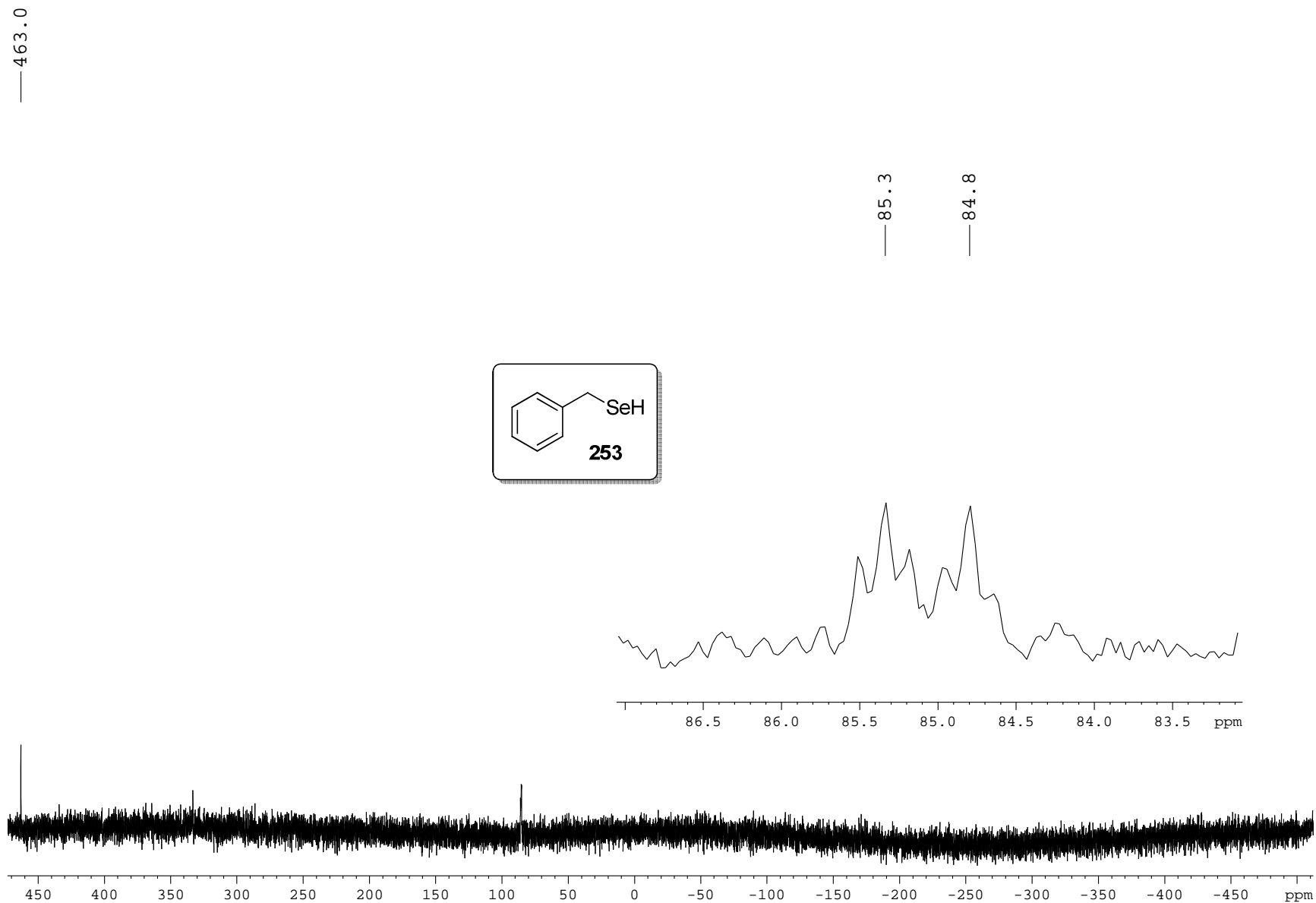
Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃) de 157:



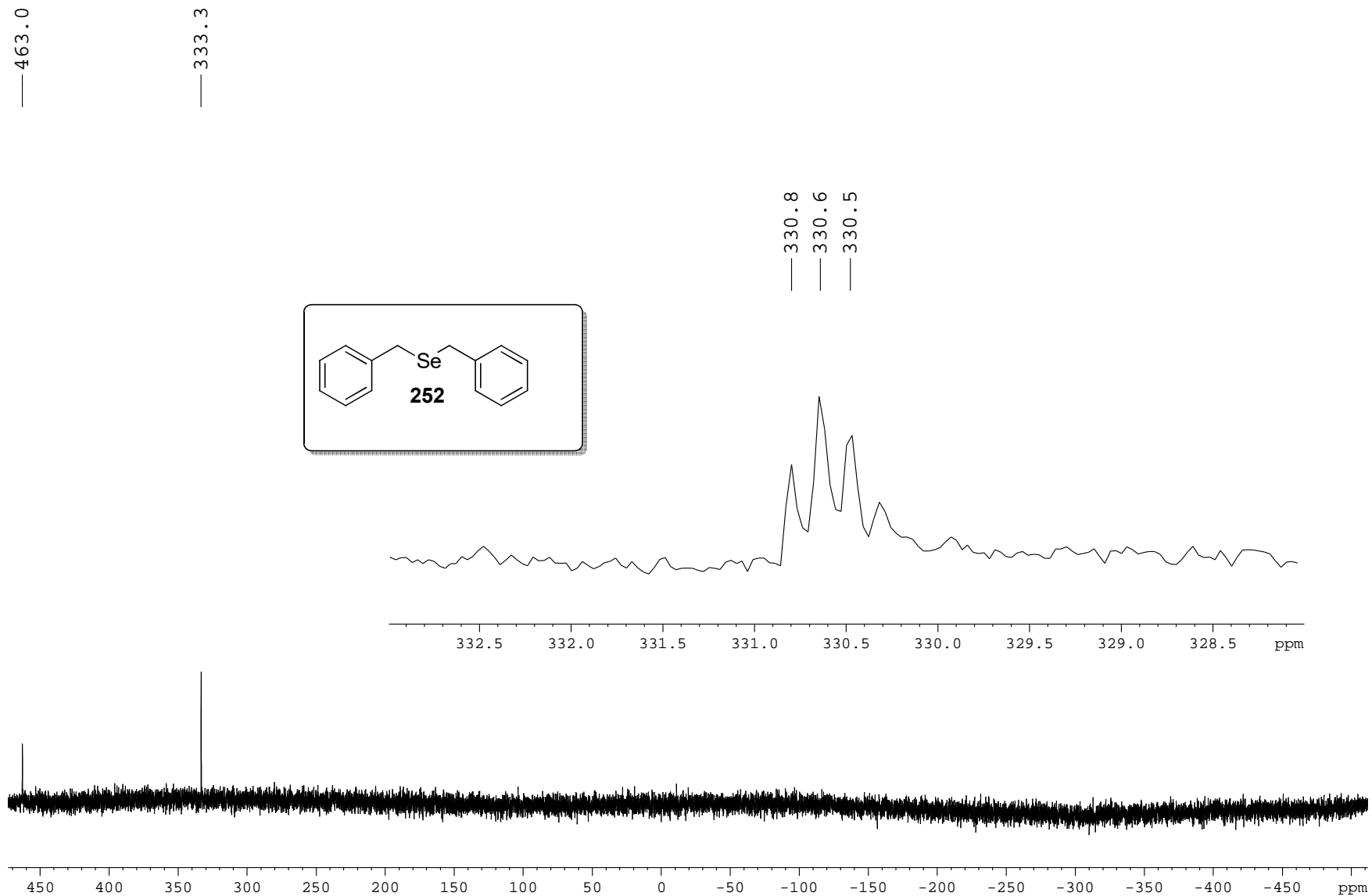
Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 250



Espectro de RMN de ⁷⁷Se e ampliação do sinal de ⁷⁷Se{¹H} (76 MHz, CDCl₃) do composto 253



Espectro de RMN de ^{77}Se e ampliação do sinal de $^{77}\text{Se}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) do composto 252



Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), e RMN de ^{77}Se (76MHz, CDCl_3) de 254

