

FRANCISCO PEDRO

**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E COMPLEXOS
OXAZOLÍNICOS QUIRAIS:
APLICAÇÃO COMO INDUTORES DE ASSIMETRIA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química, Setor de Ciências Exatas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Química, Área de Concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Simonelli

CURITIBA

2004

TERMO DE APROVAÇÃO

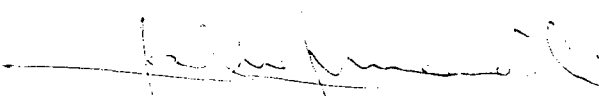
**PREPARAÇÃO DE COMPOSTOS E COMPLEXOS OXAZOLÍNICOS
QUIRAIS: APLICAÇÃO COMO INDUTORES DE ASSIMETRIA**

por

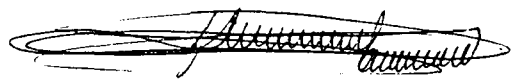
FRANCISCO PEDRO

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

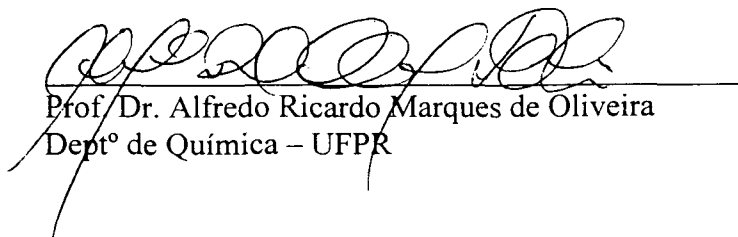
Orientador:



Prof. Dr. Fábio Simonelli
Deptº de Química – UFPR



Dr. Alcindo Aparecido dos Santos
Instituto de Química - USP



Prof. Dr. Alfredo Ricardo Marques de Oliveira
Deptº de Química – UFPR

Curitiba, 23 de abril de 2004.

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Ecologia Química e Síntese Orgânica” (LEQSO) do Departamento de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Fabio Simonelli.

Dedico este trabalho:

Aos meus pais, José (em memória) e Catarina pelo total e irrestrito apoio em tudo o que decidi fazer, pela sua amizade, compreensão e dedicação.

Ao meu irmão, Lázaro (em memória), pela amizade e ajuda incondicional.

À Esther, minha esposa, pelo amor, respeito, confiança, amizade, compreensão e apoio.

Aos meus filhos por terem compreendido e aceitado a minha ausência durante os anos de pós-graduação.

AGRADECIMENTOS

À DEUS, pelo constante amparo;

Ao Prof. Dr. Fabio Simonelli, pela excepcional orientação, amizade, atenção e respeito. O meu especial obrigado!

Aos Profs. Drs. Francisco de A. Marques, Alfredo Ricardo Marques de Oliveira e Paulo H. G. Zarbin, pela amizade, motivação, respeito e disponibilidade.

Aos Profs. Drs. Jaísa e Eduardo, pela disponibilidade, colaboração e incentivo.

Aos inesquecíveis amigos e colegas do LEQSO (sem vocês este trabalho não teria sido realizado):

Davi Costa, Rogério Gariani (Tico), Ademir Z., Alcindo dos Santos, Edison P. W., Jefferson L. P., Carlos Delay, José Augusto F. P. V., César Lenz., Orlando Delay, Celso W., Alberto W. Jr., Marcos Santana, Ricardo, Thiago, e a todos os que fizeram parte do grupo ao longo desses dois anos.

Aos grandes amigos, Davi Costa, Ademir Z., Carlos Delay, Rogério Gariani e Radjis, pelo acolhimento, amizade, colaboração e por quanto me ensinaram e ajudaram.

Aos Profs. e funcionários do Depto. de Química, pelos anos de ensinamento, colaboração, disponibilidade e atenção, principalmente o Marcelino que sempre se dispôs a resolver os inúmeros problemas com a prorrogação de vistos da minha estada.

À Todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional.

À CAPES pela bolsa e constante auxílio durante esses dois anos

SUMÁRIO

Sumário

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	li
Resumo	lv
Abstract	lx
I-Introdução	2
I.1-Oxazolinas	2
I.1.1- Importância da Função 2-Oxazolina.....	3
I.1.1.1- Oxazolinas em Produtos Naturais	3
I.1.1.2- Oxazolinas Quirais E Sua Utilização Em Catálise.....	5
I.2.- Métodos de Obtenção de 2-Oxazolinas	6
I.2.1.- A Partir de Ácidos Carboxílicos:.....	6
I.2.2-A Partir de Cloretos de Ácido ou Ésteres:	7
I.2.3- A Partir de Nitrilas Via Imidatos:.....	9
I.2.4- A Partir da Dimetilformamida Dimetil Acetal.....	9
I.2.5-A Partir de N-Alil-Amidas.....	10
I.3.- Algumas Propriedades das 2-Oxazolinas	10
I.3.1- Reações de Alquilação de Oxazolinas Quirais.....	12
I.3.2- Obtenção de Lactonas Quirais	16
I.3.3- Reações de Ciclopropanação e Aziridinação	17
I.3.4- Reações de Diels-Alder.....	19
I.3.5- Reação de Substituição Alílica	21

Sumário

I.3.6- Condensação Aldólica de Mukaiyama	26
I.3.7- Redução de Compostos Carbonílicos	28
II- Objetivos	33
III. - Resultados e Discussão	35
III.1- Síntese dos Amino Álcoois Quirais.....	35
III.1.1 Aspectos Gerais	35
III.1.2 - Síntese de (S)-(-)-2- Amino-3-Metil-1-Butanol [(S)-(-)-Valinol] (50) Via Redução Com LiAlH_4	37
III.1.3.1- Síntese do (S)-(-)-2-Amino-3-Metil-1-Butanol. [(S)-(-)-Valinol] (50) Via Redução Com o Sistema $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$	39
III.1.3.2 – Síntese do (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (52).....	41
III.2-Síntese das 2-Feniloxazolinias Quirais	47
III.2.1- Sínteses da (S)-(-)-4-(isopropil)-2-feniloxazolina Quiral (54).....	47
III.2.2- Síntese da (S)-(-)-4-(tiometilbutil)-2-feniloxazolina Quiral (55)	52
III.3.1- Síntese de 1,3-Bis-(4-isopropil-2- feniloxazolina) (57).....	58
III.3.2- Síntese de 1,3-Bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (58)	62
III.4- Síntese de Disselenetos E Diteluretos de 2-Feniloxazolinias Quirais ..	67
III.4.1- Aspectos Gerais	67
III.4.2- Síntese do Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)Disseleneto (59)	67
III.4.3- Síntese do Bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina)Disseleneto (60).....	73
III.4.4- Síntese do Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)Ditelureto (62)	76
III.5.1- Preparação de Cupratos a Partir de Disselenetos Oxazolinicos Quirais	82

Sumário

III.5.2.- Preparação de Cupratos de Bis-(2-feniloxazolinias) Quirais ' <i>In Situ</i> '	83
III.5.3- Análise dos Produtos de Adição 1,4 (Butil) á Ciclohexenona.....	86
III.6- Síntese dos Complexos Monoméricos Selenolato e Tiolato de Zinco.	91
III.6.1– Aspectos gerais	91
III.6.2- Síntese do Complexo do Bis-[2-(4,4-dimetil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2)(71)$	92
III.6.3- Síntese do Complexo do Bis-[2-(4-isopropil-2-fenioxazolina)] Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2) (72)$	93
III.6.4– Síntese do Complexo do Bis-[2-(4,4-dimetil-2- fenil oxazolina)]Disseleneto de Zinco (71)	94
III.6.5- Síntese do Complexo do Bis-[2-(4-isopropil-2-fenioxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2) (72)$	95
III.6.6–Síntese do Bis-[2-(4-isopropil-2- feniloxazolina)] Dissulfeto de Zinco (77).....	105
IV- Conclusões e Perspectivas	106
V. Procedimento Experimental	109
V.1- Aspectos Gerais.....	110
V.2- Parte Experimental	112
V.2.1 - Síntese de Amino Álcoois	112
V.2.1.1- Síntese do (S)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol [(S)-(-)Valinol] Via $LiAlH_4$ (50)	112
V.2.1.2- Síntese do 2-amino-3-metil-1-butanol [(S)-(-)Valinol] Com o Sistema $NaBH_4-I_2$ (50).....	113

Sumário

V.2.1.3- Síntese do 2-amino-4-tiometil-1-butanol [(S)-(-)-Metioninol] (52) Com o Sistema $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$	114
V.2.2 - Síntese de Aril-Oxazolinias.....	116
V.2.2.1- Síntese da (S)-(-)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54)	116
V.2.2.2- Síntese da (S)-(-)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55).....	117
V.2.2.3- Sínteses da 1,3-Bis-[(4-isopropil-2-feniloxazolina) (57)	119
V.2.2.4- Sínteses da 1,3-Bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (58)	120
V.3- Preparação do Cianocuprato das Bis-Oxazolinias.....	122
V.3.1-Preparação do Cianocuprato da 1,3-Bis-(4-isopropil-2- feniloxazolina)(63)	122
V.3.2- Preparação do Cianocuprato da 1,3-Bis-(4-tiometilbutil-2- feniloxazolina)	123
V.3.3-Adição do Cianocuprato da Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) a 2- Cicloexen-1-ona	124
V.3.4-Adição do Cianocuprato da 1,3-Bis- (4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (64) a 2-Cicloexen-1-ona.....	125
V.4- Síntese dos Bis-(feniloxazolina)Disselenetos e Ditelureto	126
V.4.1- Síntese do Bis-[(4-isopropil-2-feniloxazolina)] disseleneto (59)	126
V.4.2- Síntese do Bis-[(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina)] disseleneto (60). 128	
V.4.3- Síntese do Bis-[(4-isopropil-2-feniloxazolina)] ditelureto (62).....	129
V.5- Síntese dos Complexos do Bis-(feniloxazolina) Selenolato e Tiolato de Zinco.....	131
V.5.1- Síntese do Complexo de Bis-[2-(4,4-dimetil-2-feniloxazolina)] Disseleneto de Zinco $\{\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})_2]\}$ (71)	131

Sumário

V.5.2– Síntese do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolinil)]Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (72).....	132
V.5.3– Síntese do Complexo de Bis-[2-(4,4-dimetil-2-feniloxazolina)] Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (71)	133
V.5.4– Síntese do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (72)	134
V.5.5– Síntese do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)] Dissulfeto de Zinco, $Zn[S(Ox)_2]$ (77).....	135
VI- Referências Bibliográficas	136
VII- Espectros Seleccionados	158
VII.1.Espectro de RMN de 1H do (S)-(-)-Valinol.....	159
VII.2.Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-Valinol.....	160
VII.3.Espectro de RMN de 1H do (S)-(-)-Metioninol.....	161
VII.4.Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-Metioninol.....	162
VII.5.Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT – 135° do (S)-(-)-Metioninol.....	163
VII.6.Espectro de RMN de 1H da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina... ..	164
VII.7.Espectro de RMN de ^{13}C da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina	165
VII.8.Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT- 135° da 4-isopropil-2-feniloxazolina	166
VII.9.Espectro de RMN de 1H da (S)- 4-tiometil-2-feniloxazolina	167
VII.10.Espectro de RMN de ^{13}C da (S)-4-tiometil-2-feniloxazolina.	168
VII.11.Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT- 135° da. 4-tiometil-2-feniloxazolina	169
VII.12.Espectro de RMN de 1H da 1,3 bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina). .	170
VII.13.Espectro de RMN de ^{13}C da. 1,3 bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina).	171

Sumário

VII.14. Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135° da. 1,3 bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)	172
VII.15. Espectro de RMN de ^1H da 1,3-Bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (63)	173
VII.16. Espectro de RMN de ^{13}C da. 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina).	174
VII.17. Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135° da. 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina).	175
VII.18. Espectro de RMN de ^1H do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto	176
VII.19. Espectro de RMN de ^{13}C . do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto	177
VII.20. Espectro. de RMN de ^{13}C -DEPT-135° . do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto	178
VII.21. Espectro de RMN de ^1H do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Ditelureto.	179
VII.22. Espectro de RMN de ^{13}C . do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)] Ditelureto.	180
VII.23. Espectro de RMN de ^{13}C -Pendant . do Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Ditelureto.	181
VII.24. Espectro de RMN de ^1H do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})_2]\}_2$ (72)	182
VII.25. Espectro de RMN de ^{13}C do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})_2]\}_2$ (72)	183

Sumário

VII.26.Espectro de.RMN de ^{13}C -DEPT-135° do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)(\mathbf{72})$	184
VII.27.Espectro 2D Cosy do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)(\mathbf{72})$	185
VII.28.Espectro 2D Noesy do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)(\mathbf{72})$	186
VII.29.Espectro de difração de Raio-X do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)(\mathbf{72})$	187
VII.30.Espectro de RMN de ^{77}Se do Complexo de Bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]Disseleneto de Zinco $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)(\mathbf{72})$	188
VIII – TABELAS RESULTADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIO-X 186	189
Table 12. Crystal Data And Structure Refinement For Cad4	190
Table 13. Atomic Coordinates ($\times 10^4$) And Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) For Cad4. U(Eq) Is Defined As One Third Of The Trace Of The Orthogonalized Uij Tensor	191
Table 14. Bond Lengths [Å] And Angles [°] For Cad4.	192
Table 15. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) For Cad4.The Anisotropic Displacement Factor Exponent Takes The Form:.....	193
Table 16. Hydrogen Coordinates ($\times 10^4$) And Isotropic Displacement Parameters ($\text{Å}^2 \times 10^3$) For Cad4.	195

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

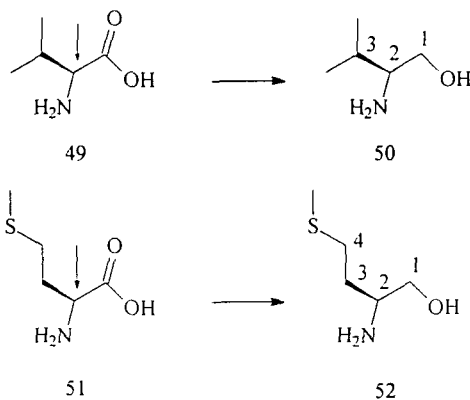
DMF	- Dimetilformamida
DMF-DMA	- Dimetilformamida dimetil acetal
LDA	- Diisopropilamideto de lítio
TMEDA	- N,N,N',N',-Tetrametiletilenodiamina
CCD	- Cromatografia em camada delgada
CG	- Cromatografia gasosa
e.e.	- Excesso enantiomérico
e.d.	-Excesso diastereoisomérico
Hz	- Hertz
J	- Constante de acoplamento
Ppm	- Parte por milhão
RMN ¹³ C	- Ressonância magnética Nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
Bn	- Benzil

RESUMO

RESUMO

No presente trabalho foram desenvolvidos estudos referentes à preparação de ligantes e complexos oxazolinicos quirais para serem testados como catalisadores ou auxiliares quirais em reações de indução de assimetria.

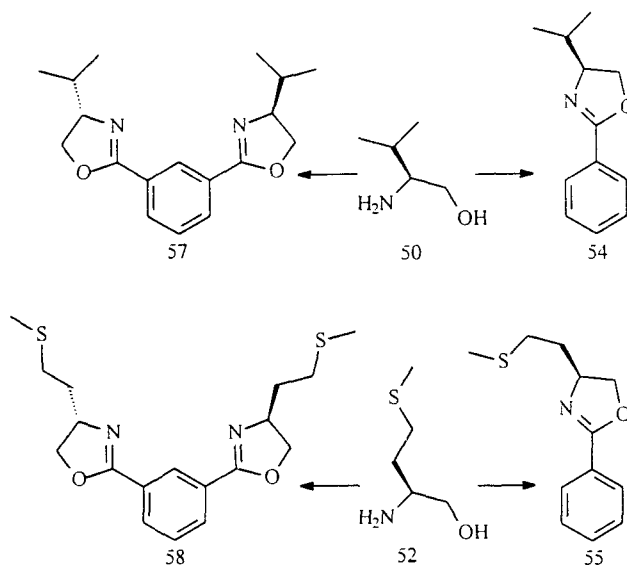
A proposta básica consistiu na utilização de alguns amino álcoois quirais, (S)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol (**50**) e (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (**52**), obtidos com alta pureza ótica, pela redução dos amino ácidos quirais de baixo custo, (S)-(-)-valina (**49**) e (S)-(-)-metionina (**51**), com $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ (Esquema I)¹.



Esquema I. Síntese dos amino álcoois (S)-(-) 2-amino-3-metil-1-butanol (**50**) pela redução da (S)-(-)-valina (**49**) e (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (**52**), pela redução (S)-(-)-metionina (**51**) com $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$.

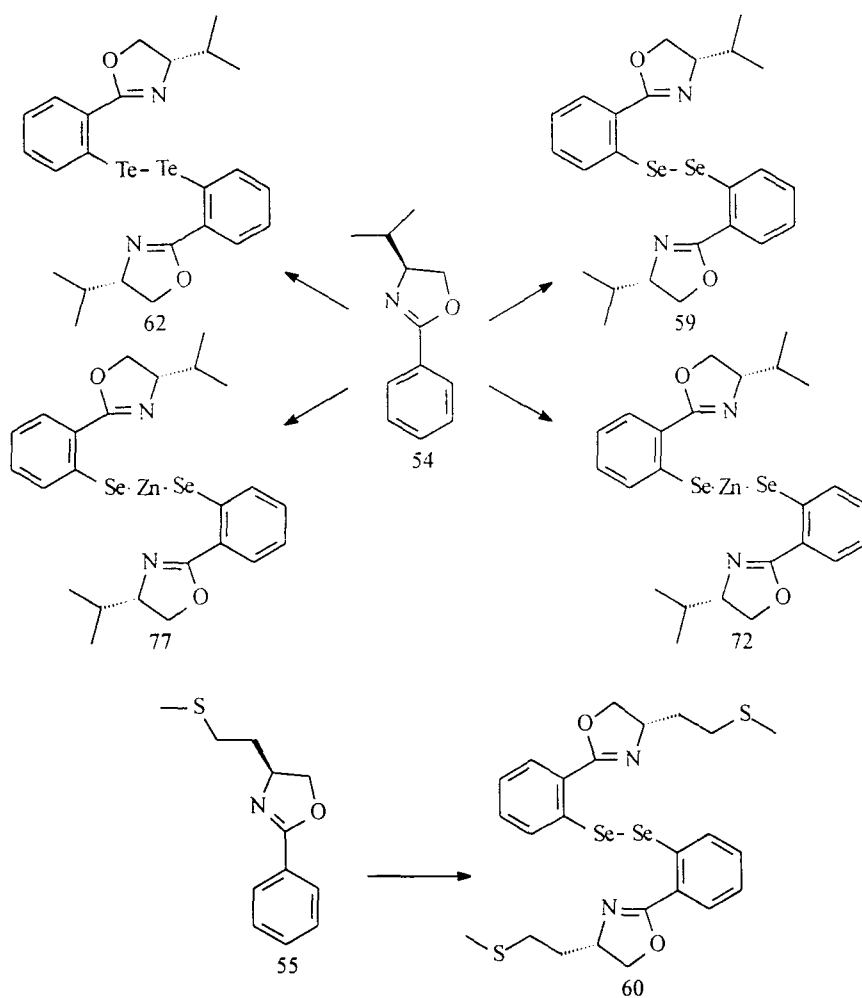
Os amino álcoois (**50**) e (**52**), foram empregados na síntese das 2-feniloxazolinás quirais, (S)-(-)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**), (S)-(-)-4-

tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**), das (S)-(-)-bis-aril-oxazolinas quirais (S)-(-)-1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) e (S)-(-)-1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**) (Esquema II).



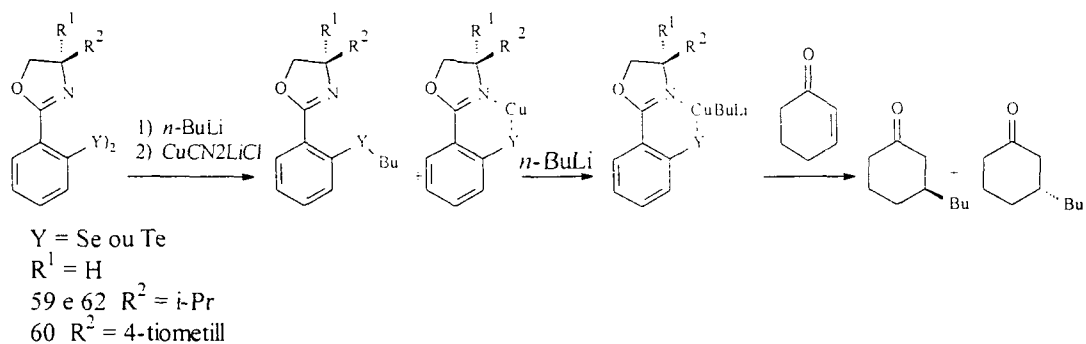
Esquema II. Síntese das oxazolinas e bis-oxazolinas quirais 4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**), 4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**), 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) e 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**)

Com a aril-oxazolina quiral 4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) foram sintetizados a disselenoariloxazolinas (**59**), a diteluroariloxazolina (**62**) e os complexos de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)] disseleneto de zinco (**72**) e de bis-[2-(4-tiometil-2-feniloxazolina)] dissulfeto de zinco (**77**). Com a 4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**), foi sintetizado o bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) disseleneto (**60**) (Esquema III).



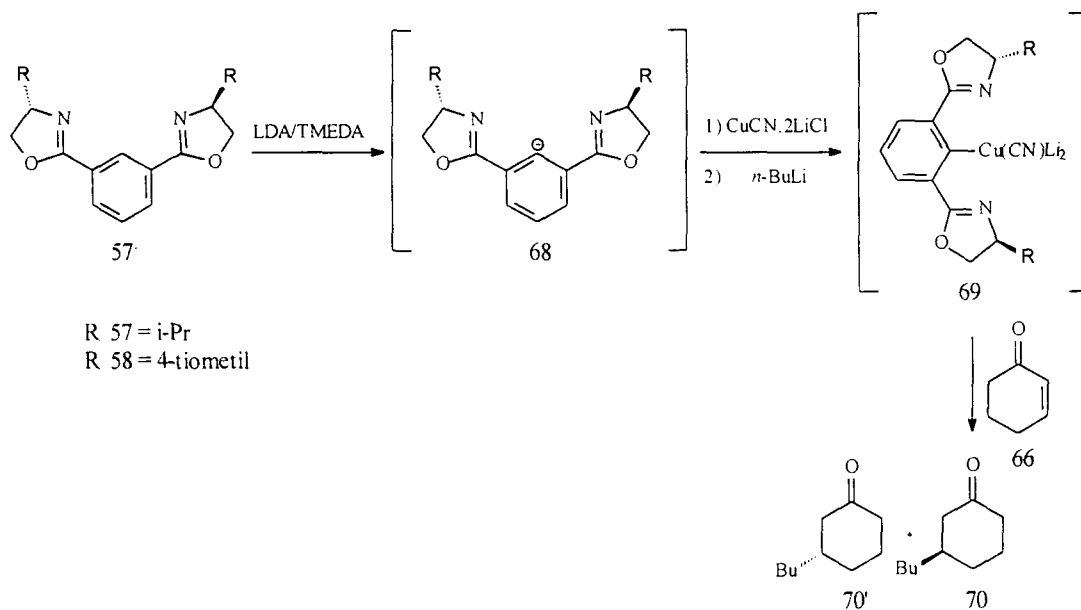
Esquema III. Síntese das disselenoariloxazolininas (**59**) e (**60**), do diteluroariloxazolinina (**62**), dos complexos de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolinina)] disseleneto de zinco (**72**) e de bis-[2-(4-tiometil-2-feniloxazolinina)] dissulfeto de zinco (**77**).

As disselenoariloxazolininas (**59**), (**60**) e a diteluroariloxazolinina (**62**) foram sintetizados para serem testados em reações de indução assimétrica com cupratos de *n*-butila, tendo em conta o carácter de ligantes não transferíveis dos organodisseleneletos e organoditeluretos (Esquema IV)².



Esquema IV. Adição do grupamento *n*-Butila à 2-cicloexenona.

As bis-ariloxazolininas (**57**) e (**58**) também foram testadas como ligantes quirais não transferíveis em reações com cianocupratos de *n*-butila como auxiliares quirais em reações de adição à 2-cicloexenona (Esquema V).



Esquema V. Adição do grupamento *n*-Butila à 2-cicloexenonas

Tabela I: Resultados obtidos após análise dos produtos de adição 1,4, seguido de redução com LiAlH_4 .

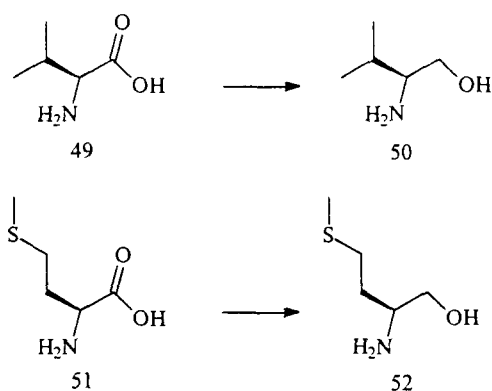
Cu(Sal)	solvente	R	T ₂ (°C)	CG rend(%)	ee (%)
CuCN	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-78	> 95	27
CuCN	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	100	28
CuBr	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	100	18
CuCN	THF	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	-78	> 95	< 1
CuCN	THF	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	0	100	13

ABSTRACT

ABSTRACT

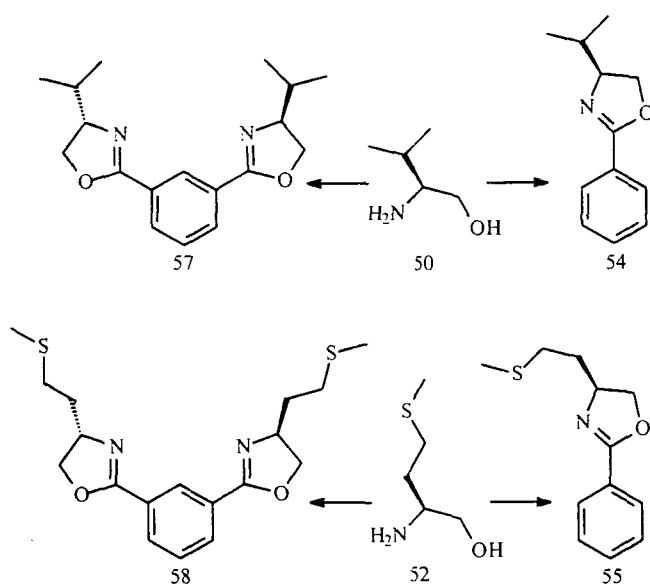
In the present work we describe the preparation of chiral oxazoline ligands and complexes and its application as chiral ligands or auxiliary in the asymmetric induction reactions.

The basic proposal consisted of the use of some chiral amino alcohols, 2-amino-3-methyl-1-butanol (**50**) and 2-amino-4-methylthio-1-butanol (**52**), obtained with high optic purity, from the reduction of low cost chiral amino acids, (S) - (-) -valine (**49**) and (S) - (-) -methionine (**51**), with $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ (Scheme I)¹.



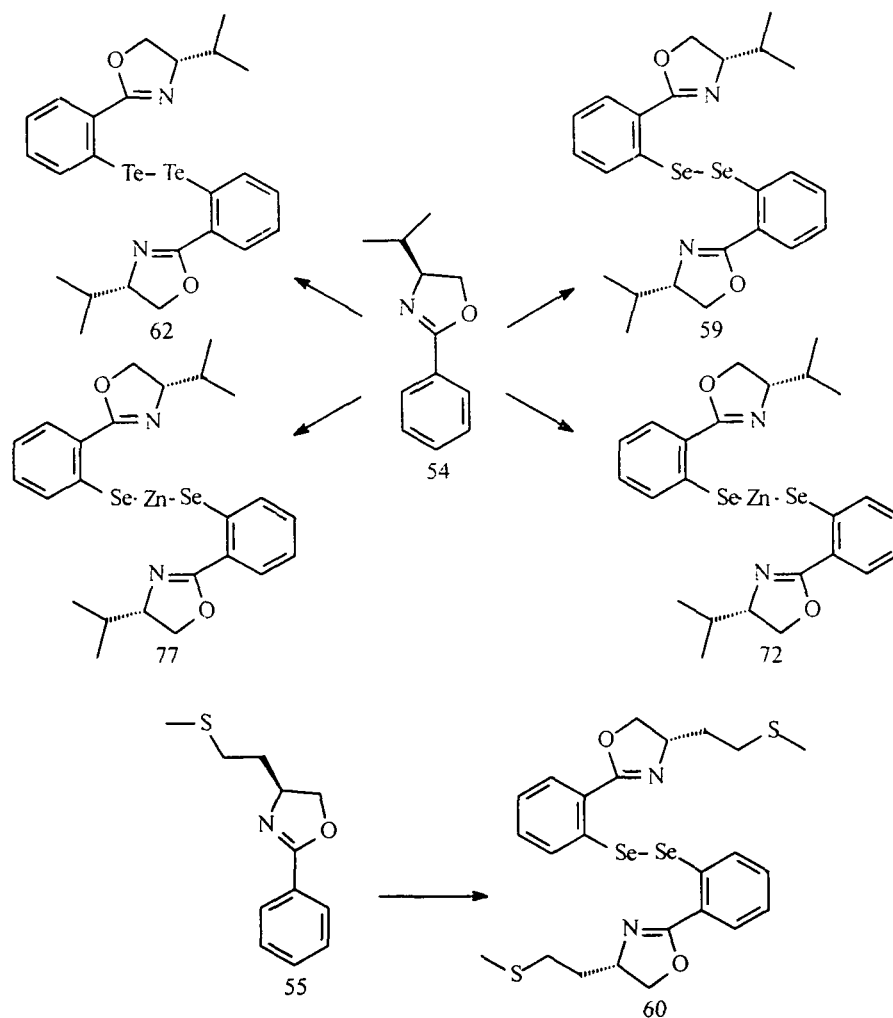
Scheme I. Synthesis of amino alcohols, 2-amino-3-methyl-1-butanol (**50**) and 2-amino-4-methylthio-1-butanol (**52**), from the reduction of low cost chiral amino acids, (S) - (-) -valine (**49**) and (S) - (-) -methionine (**51**), with $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$.

The amino alcohols (**50**) and (**52**), were used in the synthesis of the intermediary chiral oxazolines 4-isopropyl-2-phenyloxazoline (**54**), 4-methylthiobutyl-2-phenyloxazoline (**55**) and chiral bis-oxazolines 1,3-bis-(4-isopropyl-2-phenyloxazoline) (**57**) and 1,3-bis-(4-methylthiobutyl-2-phenyloxazoline) (**58**) (Scheme II).



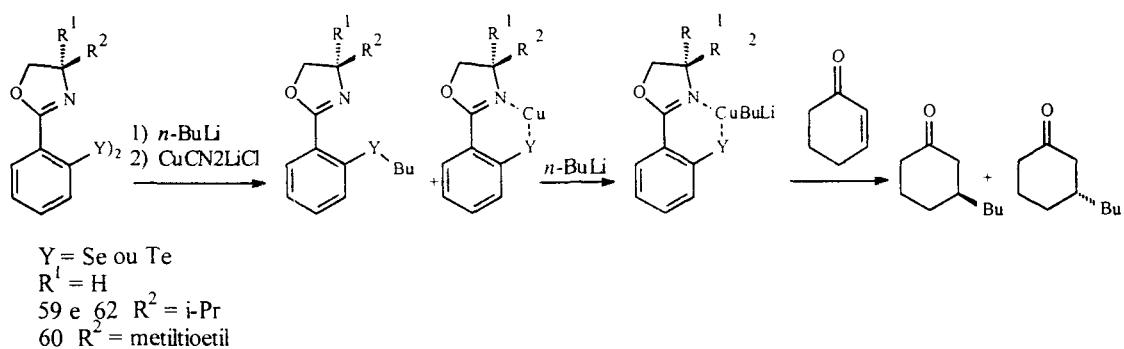
Scheme II. Synthesis of chiral oxazolines (S)-4-isopropyl-2-phenyloxazoline (**54**), (S)-4-methyltiobutyl-2-phenyloxazoline (**55**), 1,3-bis-(4-isopropyl-2-phenyloxazoline) (**57**) and 1,3-bis-(4-methyltiobutyl -2-phenyloxazoline) (**58**).

Using the chiral aryl-oxazoline (3-isopropyl-2-oxazoliny) phenyl (**54**) were also prepared Bis-[2-(4-methyltiobutyl-2-oxazoliny)phenyl] diselenides (**59**), Bis-[2-(4-isopropyl-2-oxazoliny)phenyl] ditelluride (**62**) and the complexes of zinc bis-[2-(3-isopropyl-2-oxazoliny)phenyl] diselenide (**72**) and bis-[2-(4-isopropyl-2-oxazoliny)phenyl] disulfide (**77**), and using the chiral aryl-oxazoline (4-methyltiobutyl-2-oxazoliny) phenyl (**55**) was synthesized the Bis-[2-(4-methyltiobutyl-2-oxazoliny)phenyl] diselenide (**60**), (Scheme III).



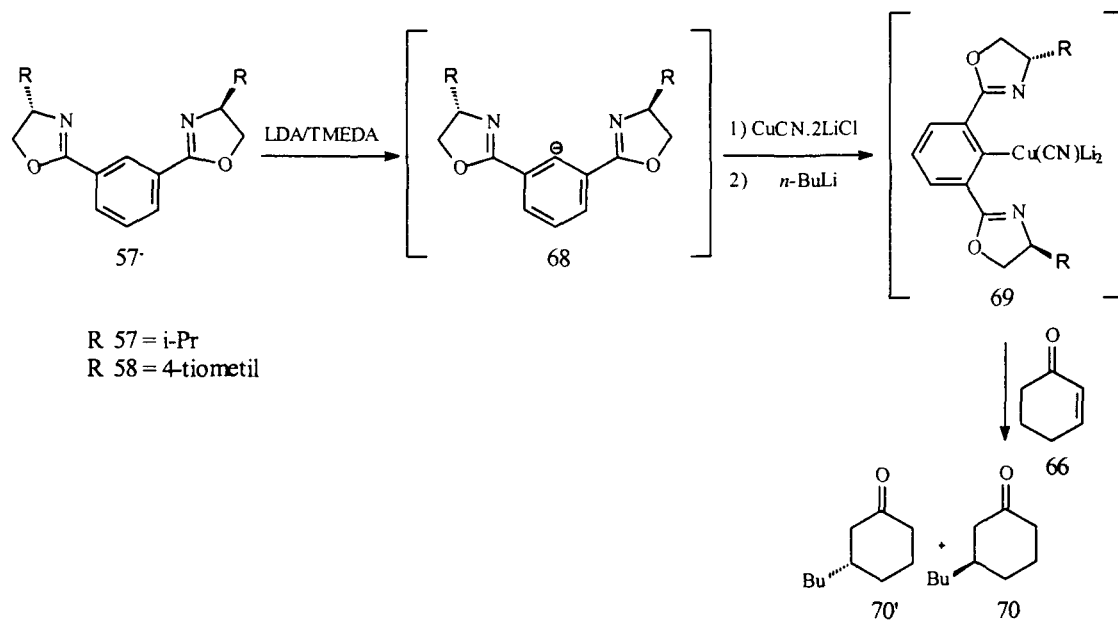
Scheme III. Synthesis of diselenides (**59**), (**60**) and ditelluride (**62**) of chiral bis-aryl-oxazolines (**54**) e (**55**)

The diselenides and ditellurides of the chiral bis-aryl-oxazolines were synthesized to be applied as chiral ligands in the preparation of butyl cyanocuprates considering its character of non transferable ligands (Scheme IV).



Scheme IV. Organocyanocuprates of diselenides and ditelluride and its addition to 2-cyclohexenone.

The bis-oxazolines (**57**) and (**58**) were also tested as non transferable chiral ligands in reactions with *n*-butyl cyanocuprates and as chiral auxiliary in addition reactions to 2-cyclohexenone (SchemeV).



Scheme V. Addition of *n*-Bu to 2-cyclohexenone.

Table I: Results obtained of the analyses of the products after the addition 1,4 followed of reduction with LiAlH_4 .

Cu salt	solvent	R	T	GC rend(%)	ee (%)
CuCN	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	-78°C	> 95	27
CuCN	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	100	28
CuBr	THF	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	0	100	18
CuCN	THF	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	-78	> 95	< 1
CuCN	THF	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	0	100	13

I- INTRODUÇÃO

I-INTRODUÇÃO

I.1-OXAZOLINAS

As 2-oxazolininas são compostos heterocíclicos de cinco membros contendo oxigênio e nitrogênio em sua estrutura e uma dupla ligação. A dupla ligação pode ser localizada em três posições, originando três anéis oxazolinínicos diferentes. A estrutura das 2-oxazolininas é mais comum, enquanto 3-oxazolininas e 4-oxazolininas existem principalmente como compostos de pesquisa laboratorial (Figura 1)¹.

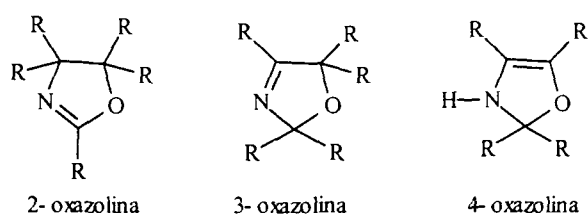


Figura 1. Estruturas de sistemas oxazolinínicos

Um dos primeiros artigos de revisão publicados enfocando oxazolininas dava ênfase à utilização industrial de tais compostos, os quais vinham sendo empregados como aditivos de gasolina e óleos lubrificantes, inibidores de corrosão e nas indústrias têxtil, farmacêutica e fotográfica, entre outras aplicações².

A partir do final da década de 60, a exemplo do que vinha ocorrendo com outros heterociclos como as ditianas³, oxazinas⁴ e isoxazóis⁵, a reatividade das 2-oxazolininas começou a ser intensamente investigada, abrindo boas perspectivas para um crescente emprego de tais compostos em síntese orgânica⁶⁻¹¹.

I.1.1- IMPORTÂNCIA DA FUNÇÃO 2-OXAZOLINA

I.1.1.1- OXAZOLINAS EM PRODUTOS NATURAIS

Não só por sua versatilidade sintética, 2-oxazolininas e seu análogo tiazolínico, são também de grande interesse em síntese por estarem presentes na estrutura de uma série de produtos naturais¹². Peptídeos cíclicos contendo a unidade oxazolinínica, foram isolados de ascídias *Lissoclinum patella*¹³ (figura 2).



Figura 2: Ascídia: Organismo marinho do qual peptídeos cíclicos foram isolados

Esses peptídeos distinguem-se de outros produtos naturais cíclicos por apresentarem anéis tiazóis, 2-tiazolininas e 2-oxazolininas no esqueleto macrocíclico. Ascidiaciclâmida 1 e Ulitiaciclâmida A, são dois exemplos desse ciclopeptídeos que possuem as funções acima mencionadas. Essa classe de compostos apresentou pronunciada atividade biológica e, estes em especial (figura 3), apresentaram propriedades antineoplásicas¹⁴. Devido à pronunciada atividade biológica observada nestes compostos, tem sido grande o interesse na obtenção dessas substâncias por vias sintéticas¹⁵, o que tem contribuído para a comprovação estrutural das mesmas isoladas de fontes naturais.

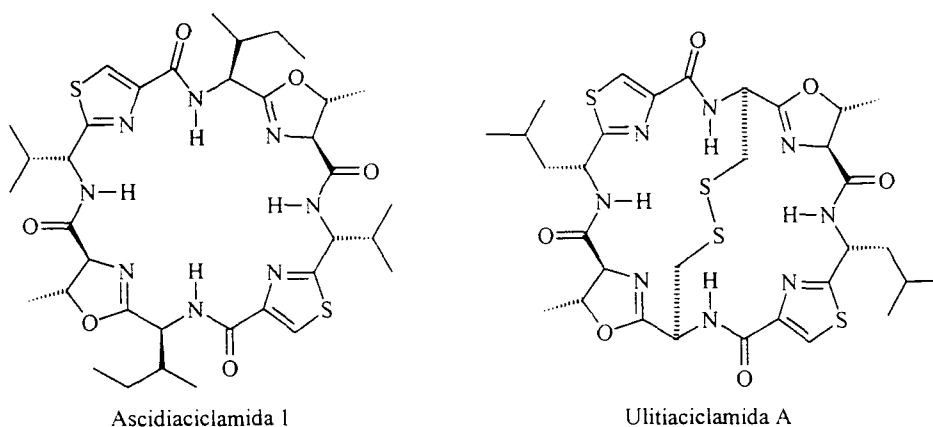
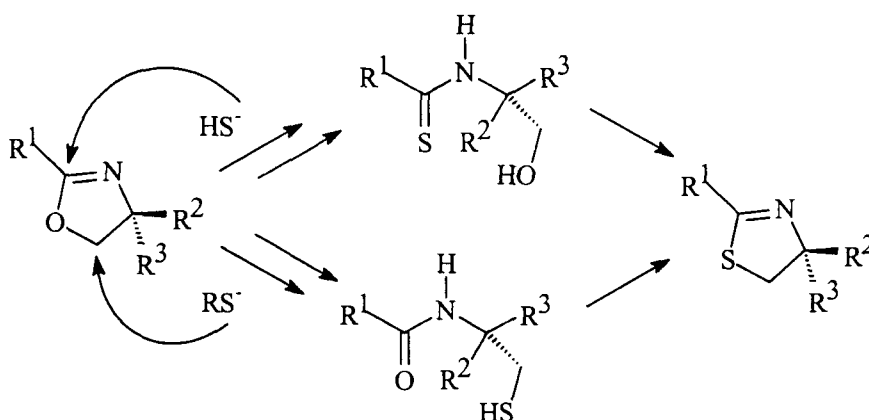


Figura 3: Ascidiaciclâmica 1 e Ulitiaciclâmica A

Por serem sinteticamente mais acessíveis que as correspondentes 2-tiazolinas, foram desenvolvidas metodologias de conversão de 2-oxazolininas em 2-tiazolinas¹⁶ (esquema 1), permitindo assim fácil utilização de ambos os sistemas na síntese dessa classe de peptídeos macrocíclicos e outras classes de compostos que contenham tais unidades.



Esquema 1: Conversão de 2-oxazolininas em 2-tiazolinas

I.1.1.2- OXAZOLINAS QUIRAIS E SUA UTILIZAÇÃO EM CATÁLISE

O emprego de oxazolinias quirais como indutores de assimetria em reações orgânicas tem crescido substancialmente nos últimos anos. Atenção especial tem sido direcionada para os sistemas bis-oxazolínicos (figura 4) que, quando complexados *in situ* com metais de transição, têm demonstrado grande potencial como indutores de assimetria em várias reações.

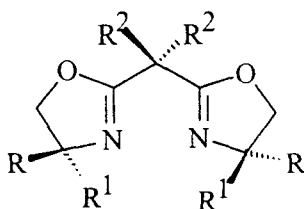


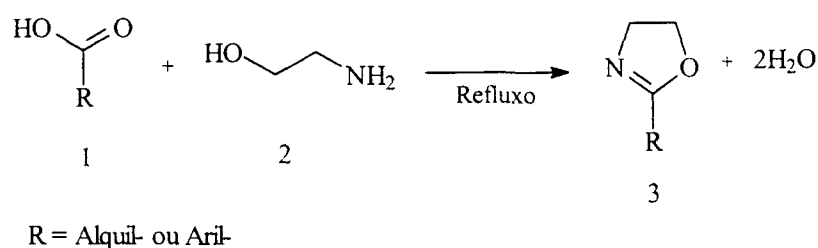
Figura 4: Bis-2-oxazolinias: Complexantes metálicos quirais

Complexos oxazolínicos¹⁷ de Cu, Fe, Mg, Ni, Co, Zn, Sc, Ce, La, Eu, Yb entre outros, têm sido largamente empregados nas mais diversas reações de catálise com alta químió-, regio- e estereosseletividade e excelentes rendimentos químico e enantiomérico. Os exemplos de reações catalisadas por esses complexos, tais como a ciclopropanação de olefinas¹⁸, aziridinação¹⁹, reação de Diels-Alder²⁰, adição de Michael^{21,22}, adição 1,4 de Cupratos²³ entre tantas outras, estão descritos em I.3.

I.2.- MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE 2-OXAZOLINAS

I.2.1.- A PARTIR DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS:

O sistema oxazolinico (3) é conhecido desde 1884²⁴ e a metodologia de preparação mais simples e direta envolve a reação de ácidos carboxílicos (1) com o β -amino álcoois (2), sob refluxo (Esquema 2).

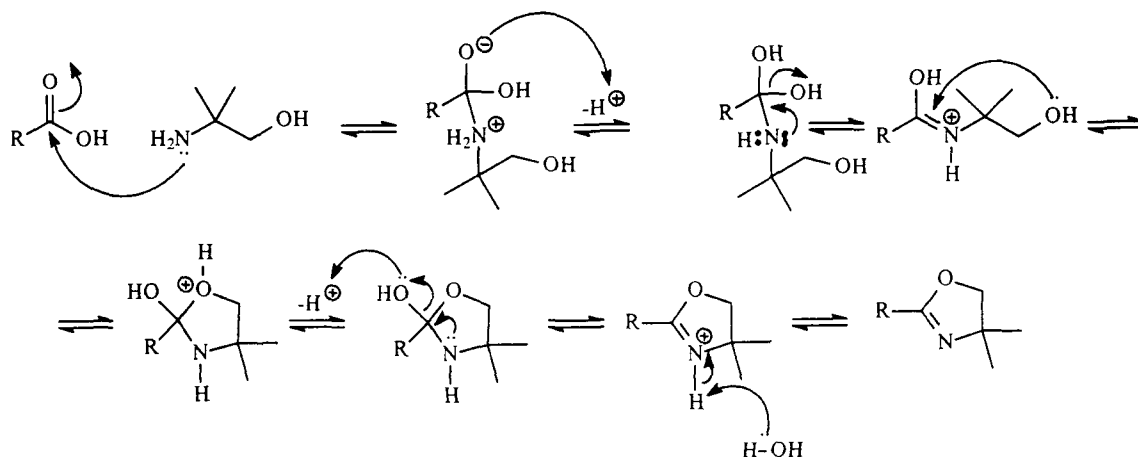


Esquema 2. Síntese de 2-oxazolinas a partir de ácidos carboxílicos.

A reação de um amino álcool com ácido aromático, como o ácido benzóico, sob refluxo durante 18 horas e removendo a água com xileno como azeótropo dá oxazolina tendo a substituição fenil na posição 2.²⁵

O mesmo produto pode ser preparado aquecendo o amino álcool e o ácido benzóico à 170°C em vácuo para remover a água, embora o procedimento mais comum seja empregando um agente azeotrópico, reduzindo o tempo de reação para menos de 12 horas.²⁶

O mecanismo da reação de formação do anel heterocíclico das 2-oxazolininas passa pela formação de uma amida intermediária, como mostrado no Esquema 3.

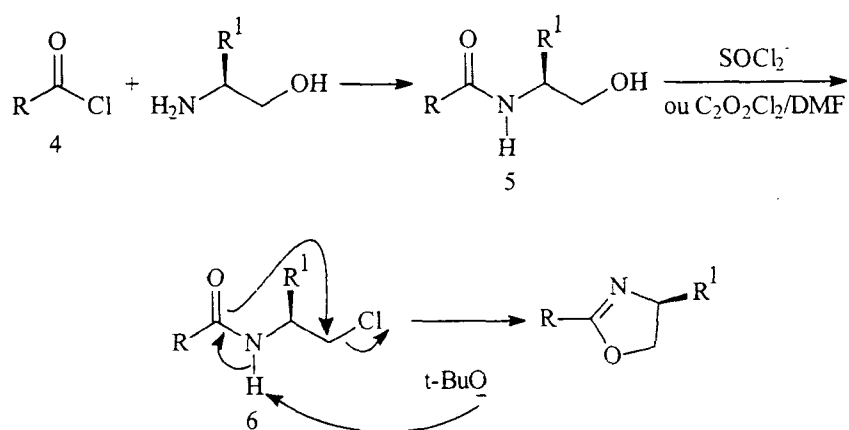


Esquema 3. Mecanismo proposto para a a formação de 2-oxazolinas.

Barton e colaboradores desenvolveram uma metodologia de conversão de ácidos carboxílicos em oxazolinas empregando ácido bórico e remoção da água gerada por destilação azeotrópica com xileno anidro²⁷.

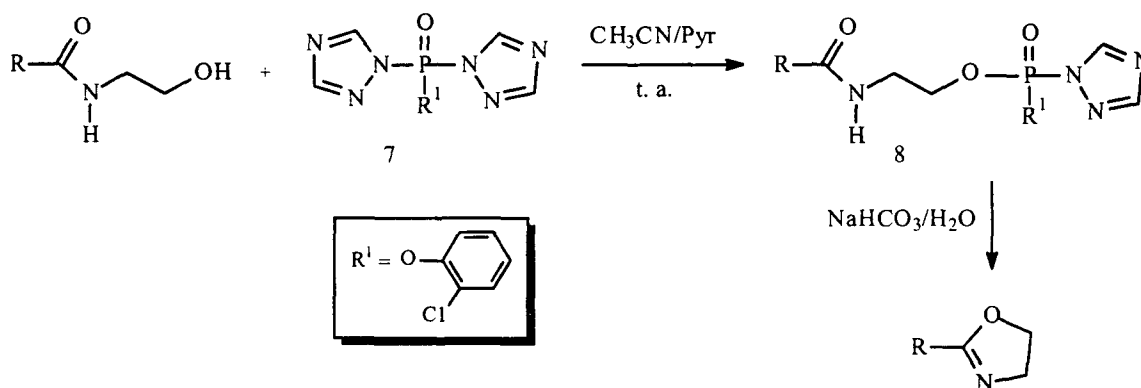
I.2.2-A PARTIR DE CLORETOS DE ÁCIDO OU ÉSTERES:

A reação do cloreto do ácido (4), ou ésteres, com amino álcool produz hidroxiamida (5), que é transformada na correspondente cloroamida (6) por tratamento com cloreto de tionila ou cloreto de oxalila (C₂O₂Cl₂)/DMF. A cloroamida sofre ciclização por tratamento com base gerando o anel oxazolinico (3). (Esquema 4)²³⁻³¹.



Esquema 4. Síntese de 2-oxazolinas a partir de cloretos de ácido.

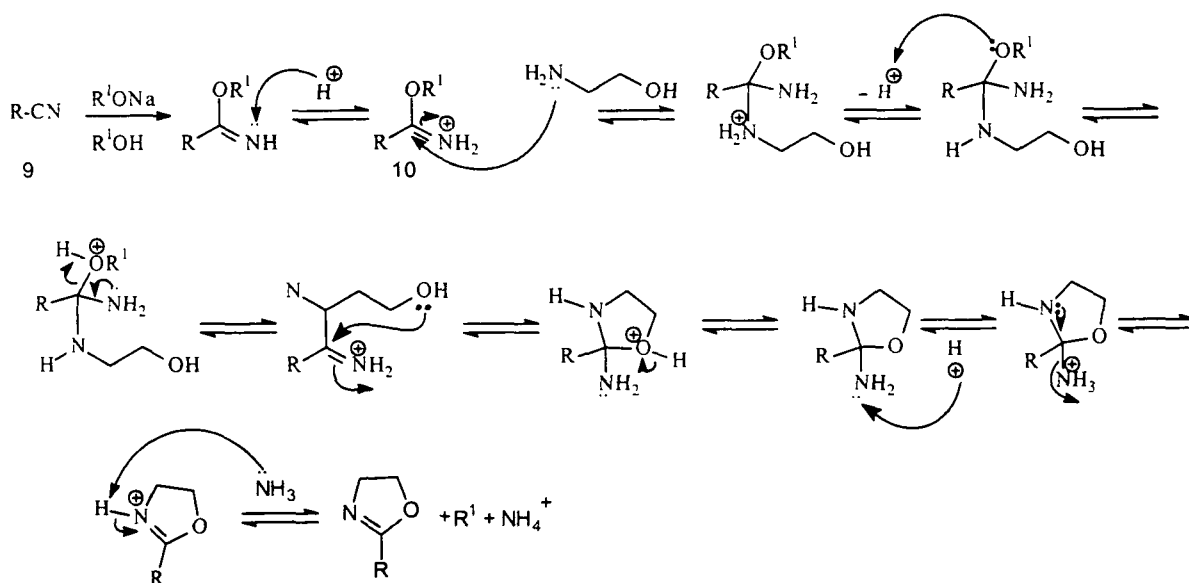
A ciclização direta da cloroamida (6) também pode ser conseguida partindo da 2-hidroxiâmida por reação com orto-clorofenilfósforo-(1,2,4)-triazol (7) (Esquema 5)³² ou Me_2SnCl_2 ³³ em condições mais suaves (Esquema 5).



Esquema 5. Ciclização direta da 2-hidroxiâmida com orto-clorofenilfósforo-(1,2,4)-triazol.

I.2.3- A PARTIR DE NITRILAS VIA IMIDATOS:

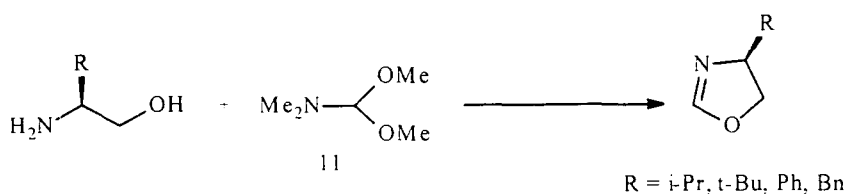
Este método consiste na condensação de β -amino álcoois quirais com imidatos (**10**) gerados a partir de nitrilas (**9**) conforme mostrado abaixo (Esquema 6)^{34,35,36}



Esquema 6. Síntese geral de 2-oxazolininas via imidato e proposta mecanística.

I.2.4- A PARTIR DA DIMETILFORMAMIDA DIMETIL ACETAL

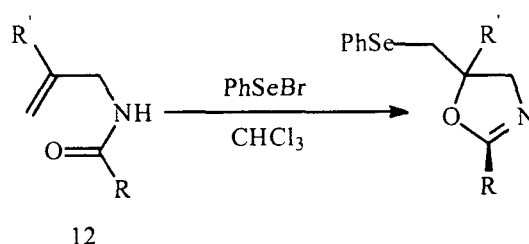
Este procedimento envolve a reação de um β -amino álcool com dimetilformamida dimetil acetal (**10**) (DMF-DMA) (Esquema 7)³⁷.



Esquema 7. Síntese de 2-oxazolinas por reação de β -amino álcool com DMF-DMA.

I.2.5-A PARTIR DE N-ALIL-AMIDAS

As 2-oxazolinas também podem ser obtidas a partir de reações baseadas em compostos de selênio e N-alil-amidas (**11**) (Esquema 8)^{38,39,40}.



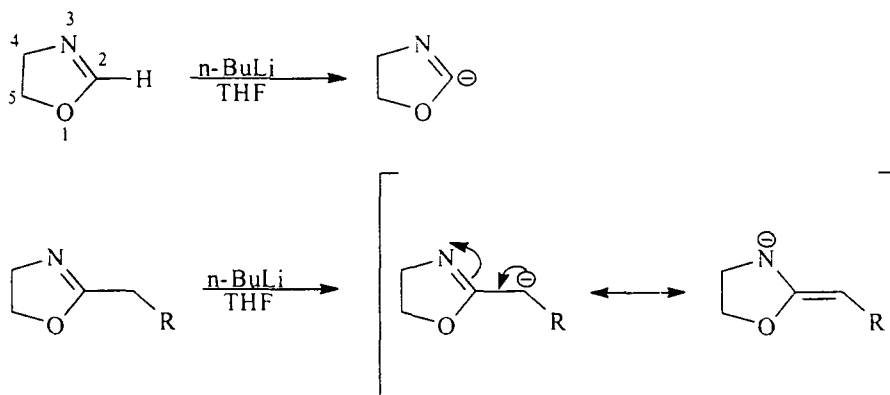
Esquema 8. Síntese de 2-oxazolinas a partir de N-alil-amidas.

Além destas, várias outras metodologias de obtenção de 2-oxazolinas podem ser encontradas na literatura⁴¹.

I.3.- ALGUMAS PROPRIEDADES DAS 2-OXAZOLINAS

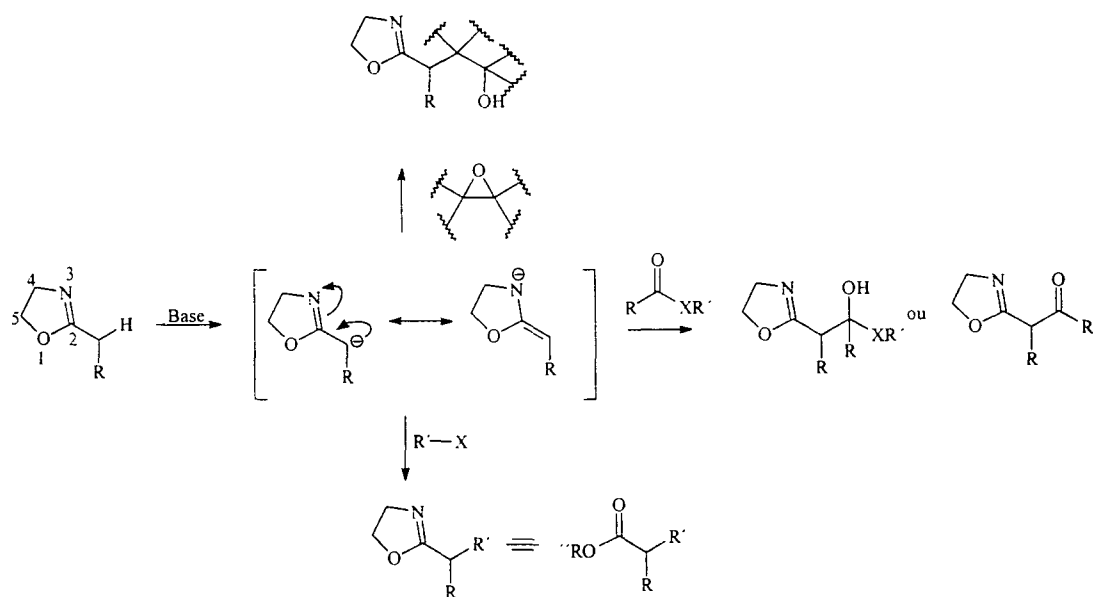
Os sistemas 2-oxazolinicos são pouco reativos⁴² frente a vários reagentes (RLi, RMgX, LiAlH₄, CrO₃, e a condições levemente básicas ou ácidas), assim uma das primeiras aplicações das 2-oxazolinas foi como grupo protetor de ácidos carboxílicos⁴³⁻⁴⁷.

Outra propriedade destes sistemas é a relativa acidez dos hidrogênios localizados na posição 2 ou na posição α de oxazolinas 2-substituídas, o que permite a geração de carbânions usando bases como *n*-BuLi, LDA, fenil-lítio, etc. (Esquema 9).



Esquema 9. Formação de carbânions em 2-oxazolininas.

Uma das transformações mais exploradas de 2-oxazolininas é a geração do correspondente ânion seguido da alquilação com haletos de alquila, adição 1,2 a compostos carbonílicos⁴⁸ (e assim produzindo β -hidróxi-2-oxazolininas ou β -ceto-2-oxazolininas) e abertura de epóxidos (Esquema 10)⁴⁹.



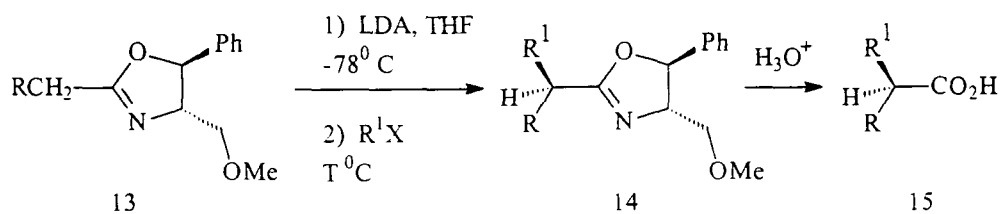
Esquema 10: α -funcionalização de 2-oxazolinas: Equivalentes carboxílicos

I.3.1- REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE OXAZOLINAS QUIRAIS

A primeira alquilação assimétrica empregando oxazolinas quirais, envolvendo a obtenção de ácidos carboxílicos com estereoquímica definida na posição 2, foi desenvolvida por Meyers e colaboradores e data de 1974⁵⁰.

No processo de alquilação, a metalação da 2-oxazolina (**13**) foi efetuada com LDA seguida da reação com agentes alquilantes e posterior hidrólise, levando à obtenção dos respectivos ácidos carboxílicos α, α -dissubstituídos (**15**), de uma maneira geral, em bons rendimentos químicos e pureza óptica⁵¹.

O Esquema 11 representa o processo descrito e a Tabela 2 ilustra alguns resultados obtidos.



Esquema 11. Reações de alquilação de derivados carbonílicos protegidos.

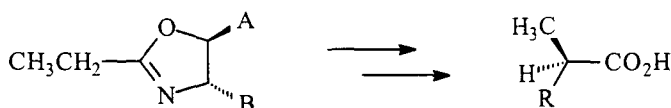
Tabela 2. Alquilação de 2-oxazolininas quirais e obtenção dos ácidos carboxílicos¹⁵.

#	13 (R)	R ¹ X	T ^o C (Temp. alquil.)	% Rend.	% ee	Config.
				global		
1	Me	Etl	-98	84	78	S
2	Et	Me ₂ SO ₄	-98	83	79	R
3	Me	n-PrI	-98	79	72	S
4	n-Pr	Me ₂ SO ₄	-98	74	72	R
5	Me	n-Bul	-78	65	75	S
6	n-Bu	Me ₂ SO ₄	-98	78	70	R
7	Me	PhCH ₂ Cl	-78	62	74	S
8	PhCH ₂	Me ₂ SO ₄	-98	75	78	R
9	Et	PhCH ₂ Cl	-78	30	85	S
10	PhCH ₂	Etl	-98	37	73	R
11	n-Bu	PhCH ₂ Cl	-78	41	82	S
12	PhCH ₂	n-Bul	-78	39	86	R

Os melhores resultados, em termos de excessos enantioméricos, foram conseguidos com a utilização de LDA como base apesar de também terem sido testados *n*-BuLi e *t*-BuLi⁵².

Observou-se que ao utilizar-se LDA a temperatura de metalação não exercia grande efeito sobre a estereoquímica do produto; por outro lado, a temperatura da alquilação influenciava a estereosseletividade da reação, tendo em vista que os melhores excessos enantioméricos foram obtidos à temperaturas mais baixas, entre $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$.⁵²

A natureza dos substituintes do anel oxazolinico (**13**) mostrou exercer influência na seletividade da reação (Figura 5), conforme mostrado na Tabela 3.



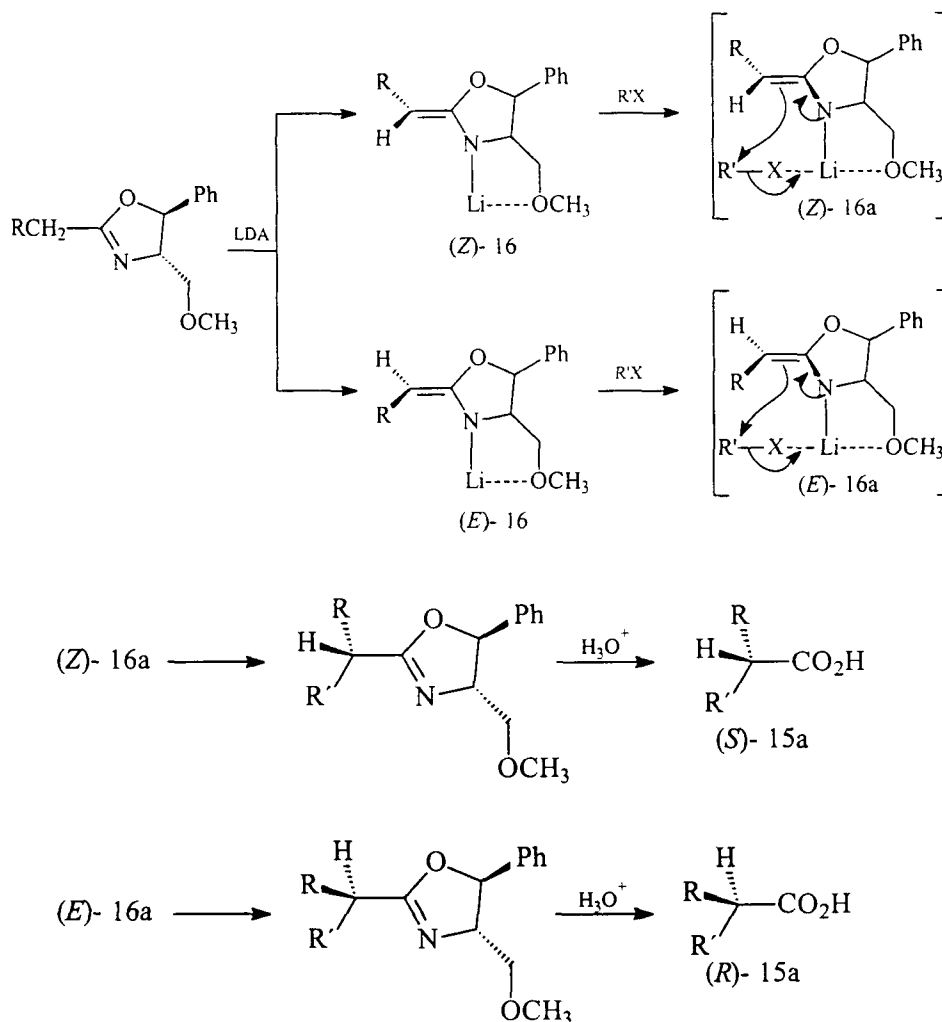
15

Figura 5. Substituintes do aneloxazolinico

Tabela 3. Estudo dos efeitos dos substituintes na indução de assimetria

#	A	B	RX	% ee (12)	Conf.
1	Ph	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	78	R
2	Me	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	7,2	R
3	H	CH ₂ OMe	<i>n</i> -BuI	3,5	R
4	Ph	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	74,0	R
5	Me	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	47,2	R
6	H	CH ₂ OMe	PhCH ₂ Br	23,7	R
7	H	C(Me ₂)OMe	<i>n</i> -BuI	75,0	S
8	Ph	Me	<i>n</i> -BuI	18,0	R

Todas essas informações levaram Meyers a propôr o mecanismo para a reação de alquilação em questão^{53,54} apresentado no Esquema 12.

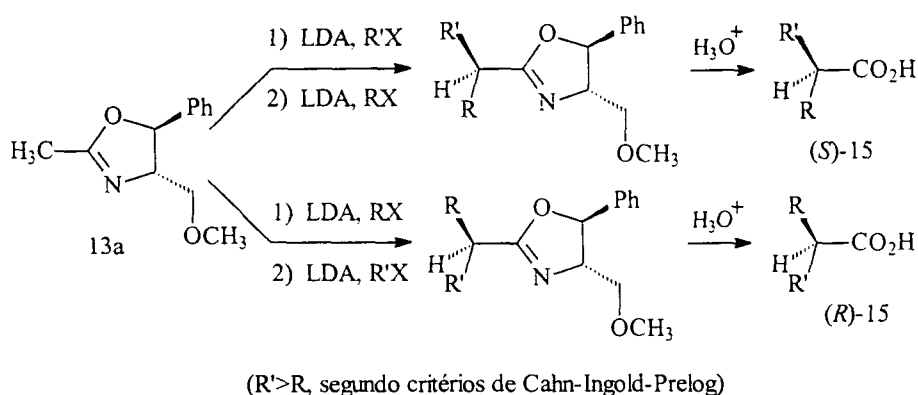


Esquema 12. Mecanismo proposto por Meyers para a reação de alquilação.

Através de um estudo de RMN de ¹³C da mistura dos azaenolatos verificou-se que a relação entre os intermediários (Z)-16 e (E)-16 era de 95:5, respectivamente, sendo este fato caracterizado pelos autores como um dos fatores responsáveis para a estereosseletividade observada neste tipo de reação.

O grande atrativo das alquilações assimétricas utilizando oxazolinas quirais deve-se à possibilidade de se preparar o enantiômero de configuração

(*R* ou *S*) de uma maneira previsível para uma série de ácidos carboxílicos e seus derivados, sendo necessário para tal: a) partir de oxazolinas com diferentes substituintes variando o agente alquilante, conforme demonstrado na tabela 2 ou b) efetuar alquilações seqüenciais partindo de uma mesma oxazolina e variando a ordem de adição dos reagentes alquilantes, conforme mostrado no Esquema 13.

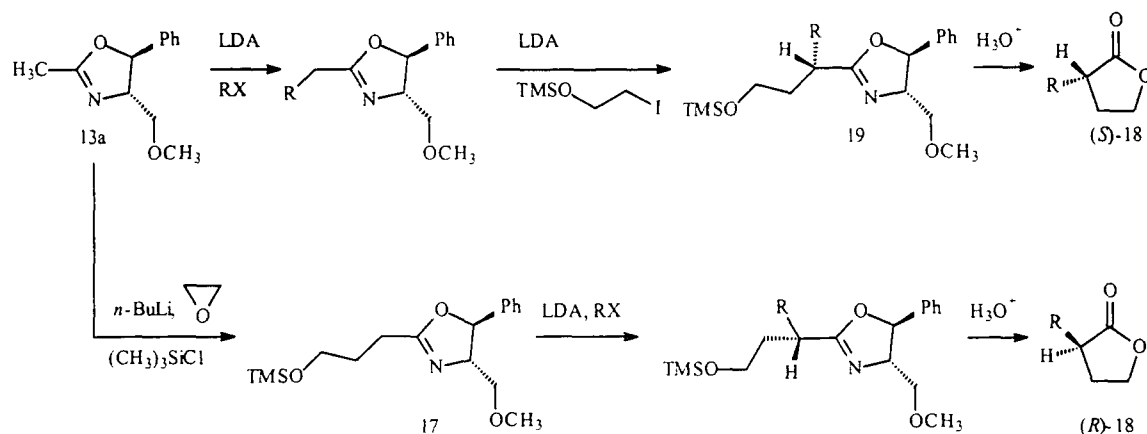


Esquema 13. Oxazolinas com diferentes substituintes variando o agente alquilante.

Estas reações de alquilação apresentam uma característica desejável que se constitui na recuperação do amino-álcool quiral empregado, que pode ser reutilizado para obtenção da oxazolina (**13a**).

1.3.2- OBTENÇÃO DE LACTONAS QUIRAIS

Lactonas quirais podem ser preparadas através da seqüência metalação-alquilação das 2-oxazolinas. Desprotonação utilizando *n*-BuLi e reação do azaenolato gerado com óxido de etileno, seguido de uma segunda seqüência metalação-alquilação, e posterior hidrólise em meio ácido, forneceu butirólactonas (**18**) de configuração *R* ou *S* com excesso enantiomérico entre 70% e 80% (Esquema 14 e Tabela 4)^{55,56}.



Esquema 14. Conversão de 2-oxazolinas quirais em lactonas

Tabela 4: Butirolactonas quirais 2-substituídas

#	R	% ee (18)	Conf. (18)	% rend.
1	Me	70	R	58
2	Et	72	R	68
3	<i>n</i> -Pr	73	R	75
4	Alil	72	R	60
5	<i>n</i> -Bu	60	R	71
6	Alil	86	S	54
7	<i>n</i> -Bu	70	S	46

I.3.3- REAÇÕES DE CICLOPROPANAÇÃO E AZIRIDINAÇÃO

Reações de ciclopropanação estereosseletivas são descritas na literatura empregando-se ligantes bis-oxazolinicos quirais⁵⁷, complexados *in situ* com sais de cobre (I) e cobre (II), como catalisadores⁵⁸⁻⁶⁴.

Estão ilustrados na Figura 6 alguns sistemas bis-oxazolínicos que apresentaram melhores resultados quanto à estereosseletividade do processo, cujos resultados estão apresentados na Tabela 5.

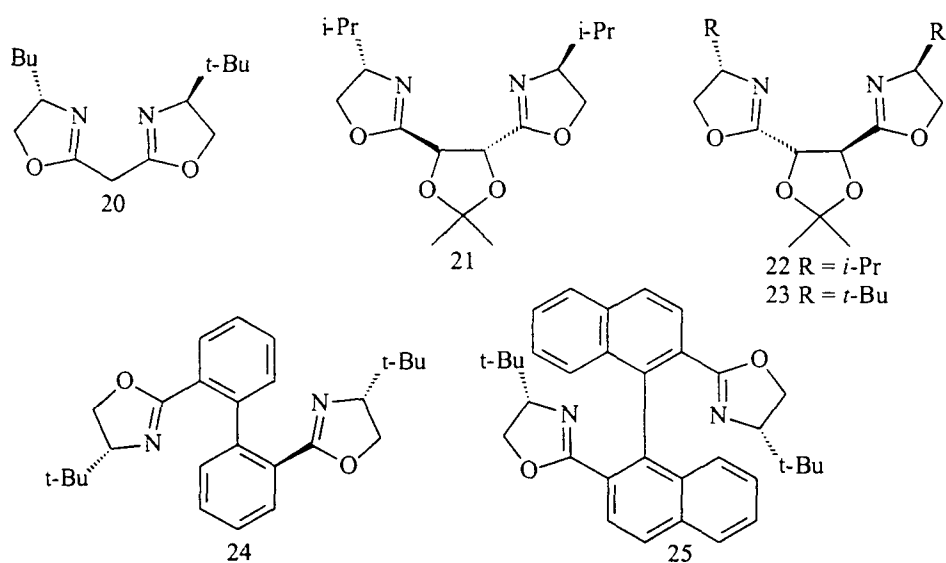
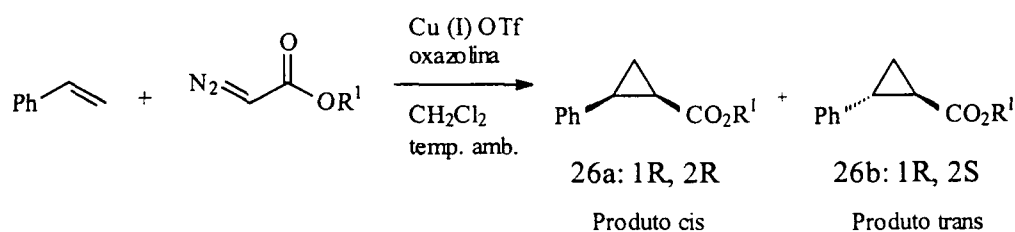


Figura 6. Alguns compostos bis-oxazolínicos quirais empregados em reações de ciclopropanação e aziridinação.

A reação de ciclopropanação do estireno com diazoacetatos foi escolhida como representativa deste tipo de reação (Esquema 15).



Esquema 15. Ciclopropanação do estireno

Tabela 5: Ciclopropanação do estireno

#	oxazolina	R ¹	26b : 26a	%ee <i>Trans</i>	%ee <i>Cis</i>	% rend
1	18	Et	77:23	98	93	(a)
2	20	Et	67:33	68	73	77
3	21	Et	70:30	84	85	85
4	19	Et	70:30	84	65	76
5	19	t-Bu	82:18	88	84	84
6	19	(-)-Metil	85:15	89	89	86
7	19	(-)-8-Ph Metil	80:20	96	91	80
8	22	(-)-Metil	81:19	84	92	(a)
9	23	(-)-Metil	68:32	95	97	(a)

Sais de rutênio (II) também podem ser empregados para a complexação com sistemas bis-oxazolínicos para a obtenção de ciclopropanos substituídos⁵⁸.

1.3.4- REAÇÕES DE DIELS-ALDER

Em 1991, Corey e colaboradores^{66a} demonstraram, pela primeira vez, o potencial dos complexos metal-bis-oxazolínicos na aplicação em reações de Diels-Alder estereosseletivas. Nestas reações as bis-oxazolinias quirais (Figura 7) são complexados *in situ* com ácidos de Lewis, principalmente sais de ferro (III)⁵⁹, cobre (II)⁶⁰, magnésio (II)^{61b,62}, níquel (II)⁶³ e cobalto (II)⁶⁴ (Esquema 16).

Na maioria dos casos as reações foram testadas com ciclopentadieno variando-se o dienófilo, o ácido de Lewis e o ligante oxazolínico. Alguns

sistemas reacionais utilizados, acompanhados dos respectivos resultados, são ilustrados na Tabela 6.

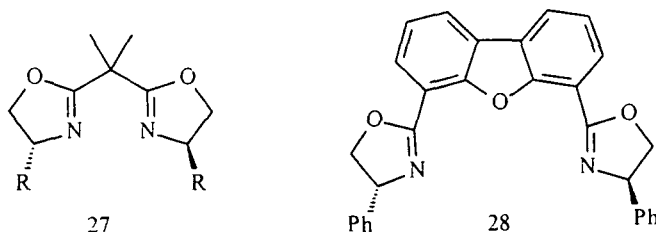
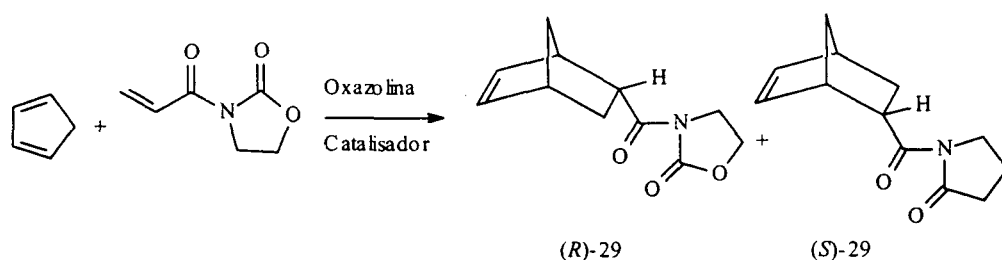


Figura 7: Estruturas de oxazolinas quirais complexadas “*in situ*” com metais de transição e empregadas em reações de Diels-Alder.



Esquema 16. Reação de Diels-Alder catalisada por oxazolina.

A bis-oxazolina 27c (Tabela 6) mostrou também ser muito eficiente em termos de enantiosseletividade em processos de cicloadição intramolecular⁶⁵.

Tabela 6: estereosseletividade em reações de Diels-Alder.

oxazolina						%	config	%
#	N ^o	R	config.	Catal.	Endo:Exo	ee ^a	29	rend
1	27a	Ph	S	Fe(Cl ₂ I)	97:3	90	R	85
2	27a	Ph	S	MgI ₂	97:3	91	R	82
3	27a	Ph	S	Cu(Otf) ₂	95:5	30	S	92
4	27c	t-bu	S	Cu(Otf) ₂	98:2	>98	R	87
5	27b	Ph	R	Mg(ClO ₄) ₂	93:7	70	S	>98
6	27b	Ph	R	Mg(ClO ₄) ₂ .2H ₂ O	93:7	65	R ^b	>98
7	28	Ph	S	Ni(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	97:3	>99	S	96
8	28	Ph	S	Co(ClO ₄) ₂ .6H ₂ O	97:3	99	S	97

(a) Para o produto majoritário

(b) A mudança de coordenação do magnésio de tetraédrica altera a configuração do produto de *S* para *R*.

I.3.5- REAÇÃO DE SUBSTITUIÇÃO ALÍLICA

Desde a sua introdução, há aproximadamente três décadas, as reações de substituição alílica catalisadas por metais de transição, especialmente paládio, têm demonstrado grande importância sintética, principalmente com a possibilidade de indução de assimetria através do emprego de auxiliares quirais⁶⁰. Este fato levou a uma intensa busca por novos ligantes quirais, sendo muitos deles sistemas bis-oxazolínicos⁶⁶⁻⁷⁰ (Figura 8)

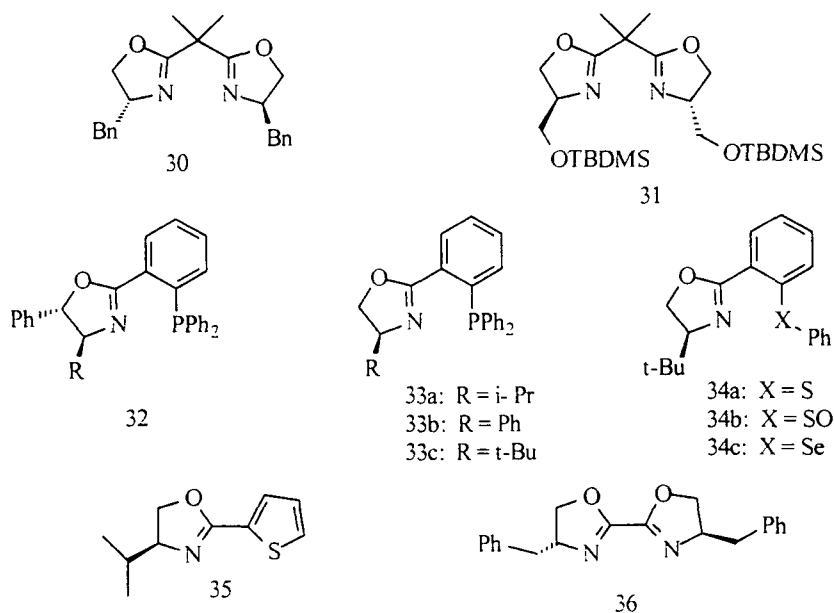
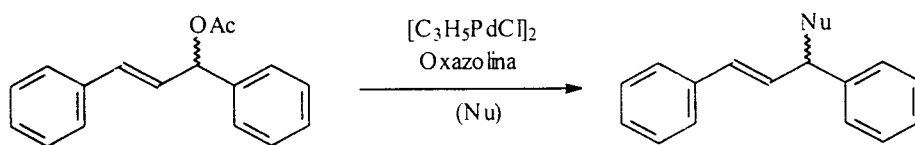


Figura 8. Ligantes oxazolinicos quirais utilizados em reações de substituição alílica.

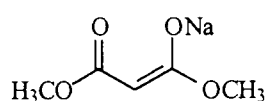
Os ligantes que permitem que a complexação com paládio ocorra através da formação de anéis de seis membros, compostos (30) a (34), fornecem excessos enantioméricos mais elevados que os ligantes do tipo (35) e (36), que se complexam com o paládio através de anéis de cinco membros⁷¹.

Algumas reações tornaram-se padrões de referência para a verificação da eficiência dos ligantes na indução de assimetria. O Esquema 17 mostra a reação de substituição do sistema difenílico com nucleófilos estabilizados (Figura 9), utilizando diferentes oxazolininas como ligantes. A Tabela 7 sumariza as enantiosseletividades obtidas, e os melhores excessos enantioméricos reportados na literatura.

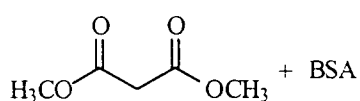


Esquema 17. Substituição alílica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila.

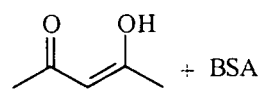
Nucleófilos:



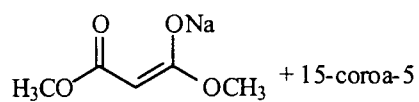
37



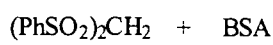
38



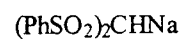
39



40



41



42

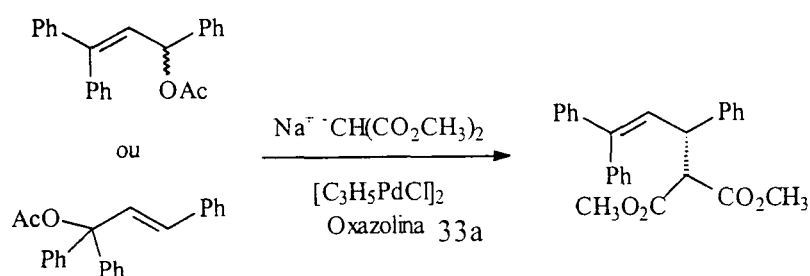
BSA = N,O-bis-(trimetilsilil)acetamida

Figura 9. Nucleófilos estabilizados testados em reações de substituição alílica.

Tabela 7. Substituição alílica do acetato de 1,3-difenil-2-propenila.

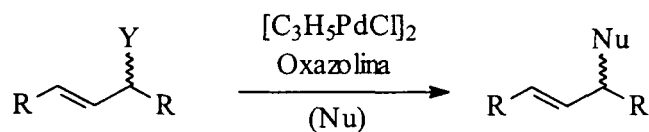
#	Oxazolína	Nucleófilo	% Rend.	% ee	Ref.
1	35	37	89	81	66
2	33b	38	99	99	67, 68
3	33a	38	98	98	67, 68, 69
4	31	38	97	97	70
5	34a	38	92	96	71, 72
6	34c	38	50-84	95	69
7	34b	38	100	92	72
8	30	38	97	88	70
9	32	38	85	85	67
10	36	37	86	77	70
11	33b	39	98	97	67
12	33b	40	98	97	67
13	33a	41	87	88	71
14	33a	42	78	93	71

Sistemas 1,1,3-trifenilalílicos, facilmente obtidos a partir do β - fenilcinamaldeído⁷², produzem excelentes estereosseletividades (> 96% ee) com ligantes oxazolínicos (Esquema 18)⁷³.



Esquema 18. Substituição alílica assimétrica de sistemas 1,1,3-trifenilalílicos.

Para as reações de substituição alílica de substratos acíclicos (Esquema 19), observou-se um aumento da estereosseletividade ao aumentar-se o volume estérico associado aos grupos alquílicos do substrato (R), conforme indicado na Tabela 8, ao mudar-se os grupos metila ou *n*-propila por *i*-propila.



Esquema 19. Reação de substituição alílica de substratos acíclicos.

Tabela 8. Substituição assimétrica de substratos 1,3-dialquilalílicos.

#	Oxazolína	Substrato		Nucleófilo	% Rend.	% ee	Ref.
		R	Y				
1	33c	CH ₃	OAc	NaN(BOC) ₂	44	75	73
2	33c	CH ₃	OAc	BnNH ₂	87	57	73
3	33c	CH ₃	OAc	NaNHTs	61	66	73
4	33c	CH ₃	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA	96	71	67
5	33a	CH ₃	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /NaH	52	62	71
6	33b	CH ₃	OAc	PhSO ₂ Na	83	55	74
7	33c	<i>n</i> -Pr	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA	96	69	67
8	33c	<i>n</i> -Pr	OAc	NaNHTs	90	66	73
9	33c	<i>n</i> -Pr	OAc	NaN(BOC) ₂	60	59	73
10	33c	<i>i</i> -Pr	OPO(OEt) ₂	NaNHTs	57	90	73
11	33c	<i>i</i> -Pr	OPO(OEt) ₂	NaN(BOC) ₂	29	97	73
12	33c	<i>i</i> -Pr	OAc	CH ₂ (CO ₂ CH ₃) ₂ /BSA	88	96	67

I.3.6- CONDENSAÇÃO ALDÓLICA DE MUKAIYAMA

As reações aldólicas de Mukaiyama catalisadas por complexos de cobre (II)-bis-oxazolínicos foram estudadas por Evans e colaboradores⁷⁴. Os complexos (**43**) e (**44**) apresentaram as melhores estereosseletividades quando empregados neste tipo de reação (Figura 10).

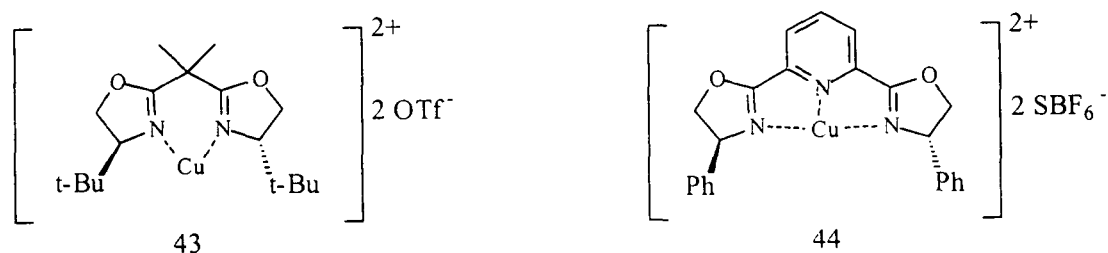
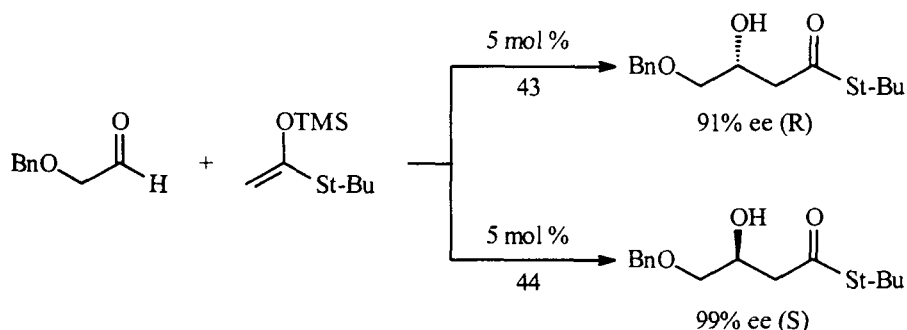


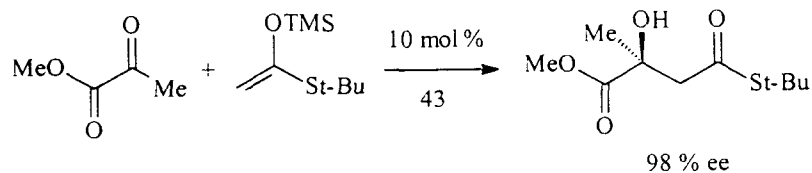
Figura 10. Complexos oxazolínicos com cátion de cobre (II) que apresentaram os melhores resultados para reações de condensação aldólica de Mukaiyama.

Conforme demonstra o Esquema 20, o complexo (**43**) produziu o estereoisômero R em 91% ee, enquanto o complexo (**44**) produziu o estereoisômero S com enantiosseletividade de 99% ee.



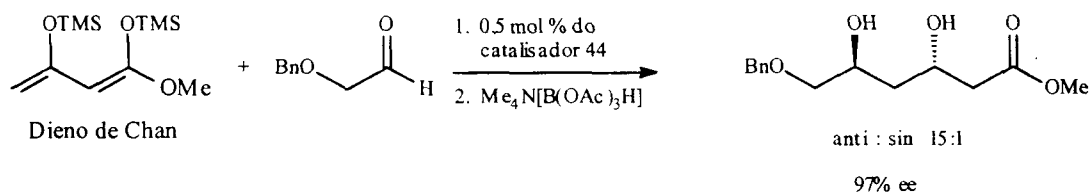
Esquema 20. Melhores resultados para as reações de condensação aldólica de Mukaiyama

Em outro sistema estudado, o complexo (**43**) também conduziu à formação do aldol correspondente com excesso enantiomérico de 98% (Esquema 21)⁷⁵.



Esquema 21. Condensação aldólica de Mukaiyama

A reação do dieno de Chan⁷⁶ com benziloxiacetaldeído, seguida de redução com $\text{Me}_4\text{N}[\text{B}(\text{OAc})_3\text{H}]$ ⁷⁷, forneceu o diol *anti* como produto majoritário em 97 % ee (Esquema 22).



Esquema 22. Reação do dieno de Chan com benziloxiacetaldeído seguida de redução com $\text{Me}_4\text{N}[\text{B}(\text{OAc})_3\text{H}]$.

I.3.7- REDUÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

As reduções enantiosseletivas de cetonas utilizando complexos de ródio com ligantes *py-box*, como o representado na Figura 11, foram reportadas inicialmente por Nishiyama e colaboradores⁷⁸ (Esquema 23).

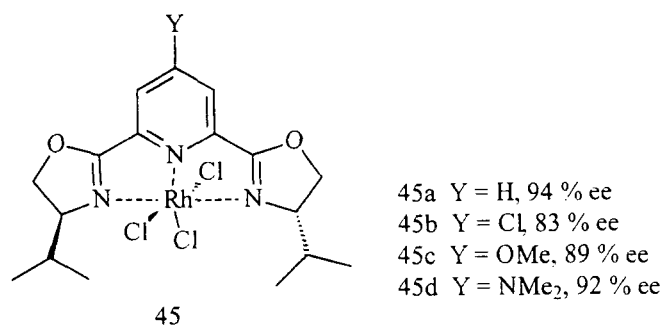
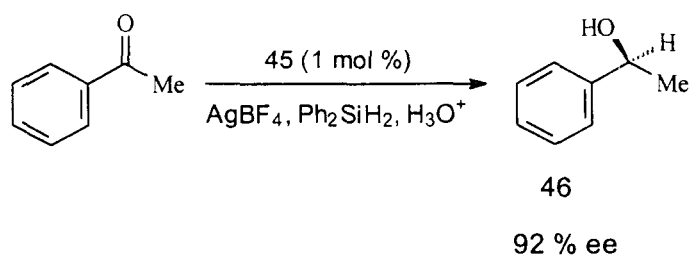
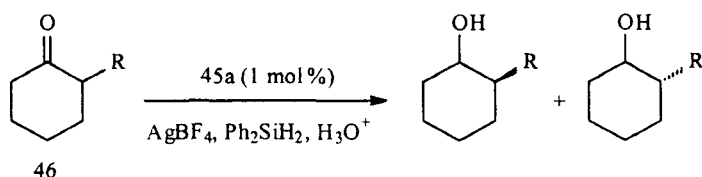


Figura 11. Complexo de ródio com ligantes bis-oxazolínicos empregados em reduções de cetonas e influência. Substituintes no catalisador sobre a enantiosseletividade da redução da acetofenona^{81b}.



Esquema 23. Reação de redução de cetonas empregando complexos de ródio com ligantes bis-oxazolínicos

Utilizando as mesmas condições do esquema 23 e o catalisador (**45**), a reação com cicloexanonas substituídas produziu os respectivos álcoois com baixas diastereosseletividades, no entanto, cada álcool apresentou um alto excesso enantiomérico^{79, 80} (Esquema 24 e Tabela 9).



Esquema 24. Redução assimétrica de cicloexanonas.

Tabela 9. Redução assimétrica de ciclohexanonas⁸¹.

#	R (45)	Trans:Cis	% ee Trans	% ee Cis
1	Me	41:59	91	89
2	Ph	51:49	99	96
3	CH ₂ CO ₂ Me	54:46	95	92

Zhang e colaboradores⁸¹ utilizaram o ligante tridentado (45) (Figura 12) para a redução de cetonas arílicas e alquílicas obtendo excessos enantioméricos da ordem de até 92 % (Esquema 24 e Tabela 10).

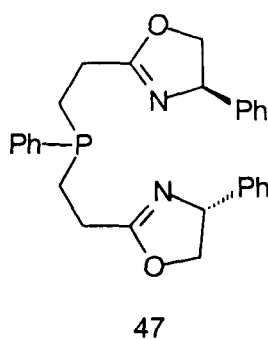
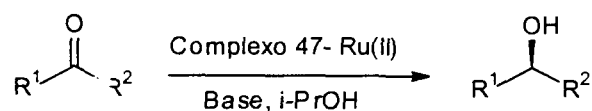


Figura 12. Ligante bis-oxazolinico utilizado, quando complexado com rutênio (II), para a redução de cetonas arílicas e alquílicas.



Esquema 24. Redução de cetonas com complexos bis-oxazolinicos de rutênio (II).

Tabela 10. Redução de cetonas com complexos de rutênio (II)

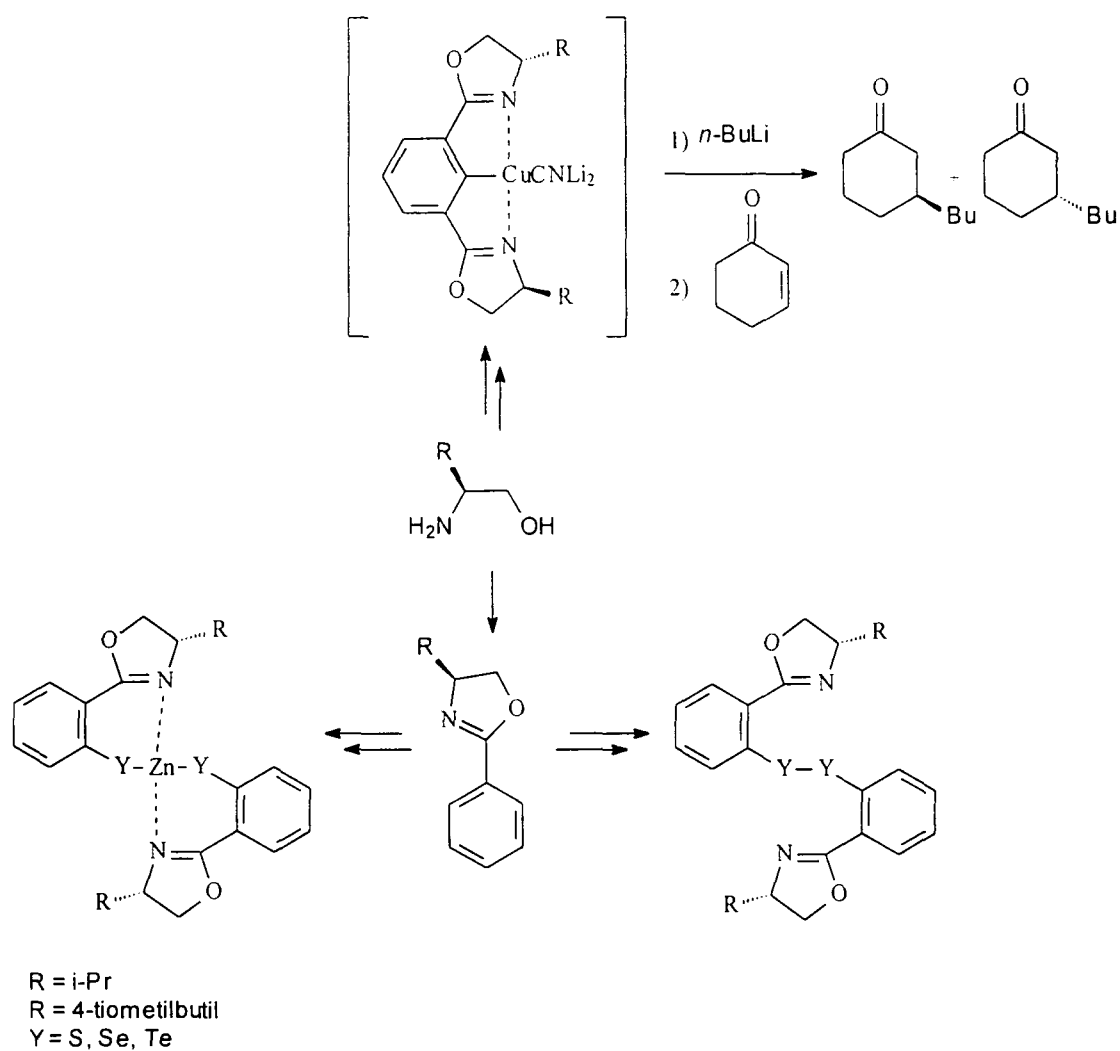
#	R ¹	R ²	% ee	% Rend.
1	Ph	Me	79	72
2	Ph	<i>i</i> -Pr	59	89
3	<i>t</i> -Bu	Me	92	85
4	Cicloexil	Me	63	93

Também são citadas na literatura reduções de cetonas aromáticas utilizando complexos de irídio com bis-oxazolininas⁸².

II- OBJETIVOS

II- OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivo preparar uma série de compostos oxazolínicos quirais e alguns complexos metálicos para serem testados como catalisadores ou auxiliares quirais em reações de indução de assimetria.



Esquema 25. Objetivos gerais do trabalho

III- RESULTADOS E DISCUSSÃO

III- RESULTADOS E DISCUSSÃO

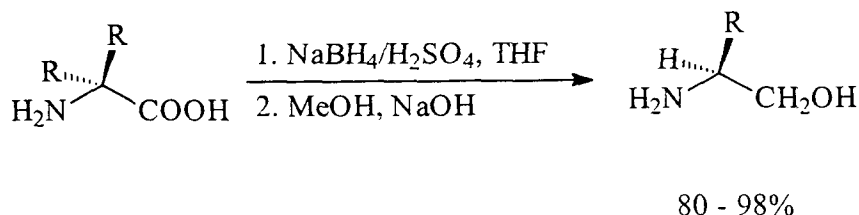
III.1- SÍNTESE DOS AMINO ÁLCOOIS QUIRAIS

III.1.1– ASPECTOS GERAIS

Os amino-álcoois quirais são importantes insumos industriais, além de substratos para a construção de importantes classes estruturais de produtos naturais ou de moléculas de interesse biológico. São amplamente usados em transformações assimétricas não só como intermediários ou como blocos de construção quirais (“chiral building blocks”),⁸² como também servem de fontes de centros estereogênicos e ligantes para a preparação de catalisadores, síntese de produtos farmacêuticos⁸³, resolução de misturas racêmicas⁸⁴ e na síntese de inseticidas⁸⁵. Simples transformações, tais como, reduções de α -aminoácidos, permitem acesso a outras classes de compostos que também são úteis como fontes de centros quirais.

Existem muitos reagentes disponíveis (e.g. LiAlH_4 ⁸⁶, DIBAL⁸⁷, $\text{H}_3\text{B-THF}$ ⁸⁸, $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ ⁹⁹, $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ ⁹⁰, Borana-Sulfeto de Metila em presença de trifluoreto eterato de boro⁹¹, LiAlH_4 em presença do cloreto de trimetilsilano⁹²) para a redução de aminoácidos livres e protegidos a correspondentes amino-álcoois.

NaBH_4 não reduz ácidos carboxílicos, ésteres, amidas e nitrilas. em condições ambientais, porque forma espécies aciloboroidretos (**48**) que permanecem inalteráveis nessas condições. Os aciloboroidretos apenas sofrem redução a correspondentes álcoois por aquecimento (Esquema 26)⁹³.



Esquema 28. Redução de aminoácidos a amino-álcoois via $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$ em THF.

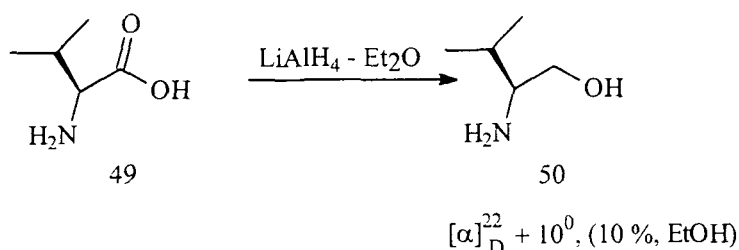
É importante realçar que não ocorre racemização na redução de aminoácidos usando $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ ou $\text{NaBH}_4\text{-H}_2\text{SO}_4$.

O sistema $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ é simples e útil, principalmente na síntese de amino-álcoois em grande escala.

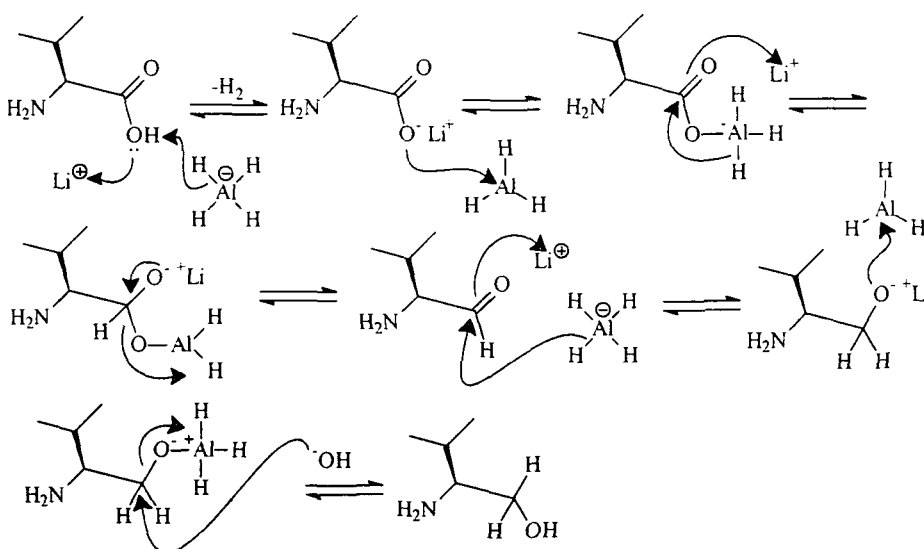
III.1.2- SÍNTESE DE (S)-(-)-2- AMINO-3-METIL-1-BUTANOL (S)-(-)-VALINOL (50) VIA REDUÇÃO COM LiAlH_4 .

No intuito de testar as condições para preparar oxazolina quiral, estudou-se a melhor metodologia de obtenção de amino-álcool quiral. Um método clássico de obtenção de amino-álcool é através da redução de α -aminoácidos, que constituem uma fonte natural para produção de vários amino-álcoois quirais.

Na primeira etapa do trabalho foi preparado o amino-álcool quiral, (S)-(-)-valinol (50), através da redução da (S)-(-)-valina (49), utilizando hidreto de lítio e alumínio (Esquema 29).



Esquema 29- Redução da (S)-(-)-valina (**49**) ao (S)-(-)-valinol (**50**) com LiAlH_4 .



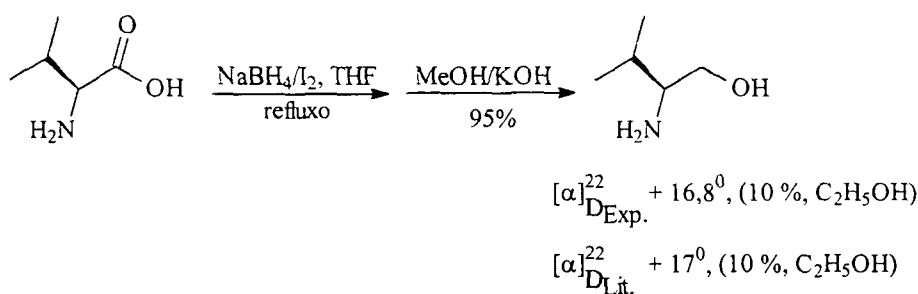
Esquema 30 – Proposta mecanística para redução da (S)-(-)-valina (**49**) ao (S)-(-)-valinol (**50**) com LiAlH_4 .

Uma vez reduzida a (S)-(-)-valina (**49**), após análise polarimétrica, verificou-se que o desvio óptico do amino álcool obtido, (S)-(-)-valinol (**50**), era inferior $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 10^{\circ}; (10 \%, \text{EtOH})\}$, com relação ao descrito na literatura $\{[\alpha]_{\text{D}}^{22} + 17^{\circ}; (10 \%, \text{EtOH})\}$.

Esta discrepância na análise polarimétrica, segundo as investigações de Graham S. Poindexter e A. I. Meyers⁹⁵ por RMN do ^{19}F é devida à existência de traços de impurezas, portanto, o aparecimento de um único sinal do ^{19}F do derivado acetilado com ácido trifluoroacético, indica que o método não é acompanhado por qualquer grau de racemização significativo.

III.1.3.-SÍNTESE DE (S)-(-)-2-AMINO-3-METIL-1-BUTANOL. [(S)-(-)-VALINOL] (50) VIA REDUÇÃO COM O SISTEMA NaBH₄ – I₂

Tendo em conta a baixa pureza óptica observada para o (S)-(-)-Valinol (50) obtido da redução da (S)-(-)-valina com LiAlH₄, foi testada outra metodologia utilizando-se o sistema NaBH₄-I₂. O amino-álcool preparado forneceu o valor de desvio óptico de $[\alpha]_{D}^{22} + 16,8^{\circ}$; (10 %, EtOH), próximo ao da literatura ($[\alpha]_{D}^{22} + 17^{\circ}$; (10 %, EtOH))⁹⁶ (Esquema 31).



Esquema 31-Redução da (S)-(-)-valina (49) ao (S)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol (50) com NaBH₄-I₂.

O (S)-(-)-valinol obtido com esta metodologia foi caracterizado por Ressonância Magnética Nuclear de ¹H e de ¹³C. No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ¹H observa-se em δ 0,90 e 0,93 ppm dois dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios das duas metilas; em δ 1,61 ppm observa-se um octeto referente aos sinais do hidrogênio CH terciário do substituinte isopropil; de δ 2,54 a δ 2,60 ppm, observa-se um multipletto referente aos sinais do hidrogênio ligação –CH-N, além de um singletto largo referente aos sinais dos hidrogênios lábeis (NH₂ e/ou OH) (Figura 13);

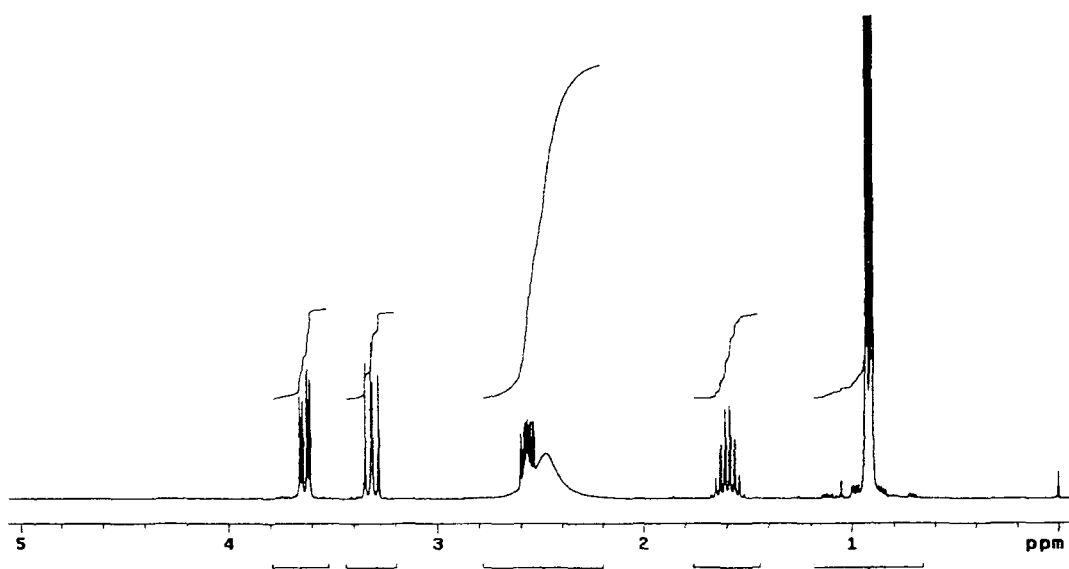


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol.(50)

Em δ 3,31 e 3,64 ppm, observam-se dois duplos dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$, devido ao acoplamento geminal ($J = 10,5$ Hz) e ao acoplamento com o hidrogênio vicinal (α -amino) com constantes $J = 8,7$ Hz e $J = 4,2$ Hz, respectivamente, (Figura 14).

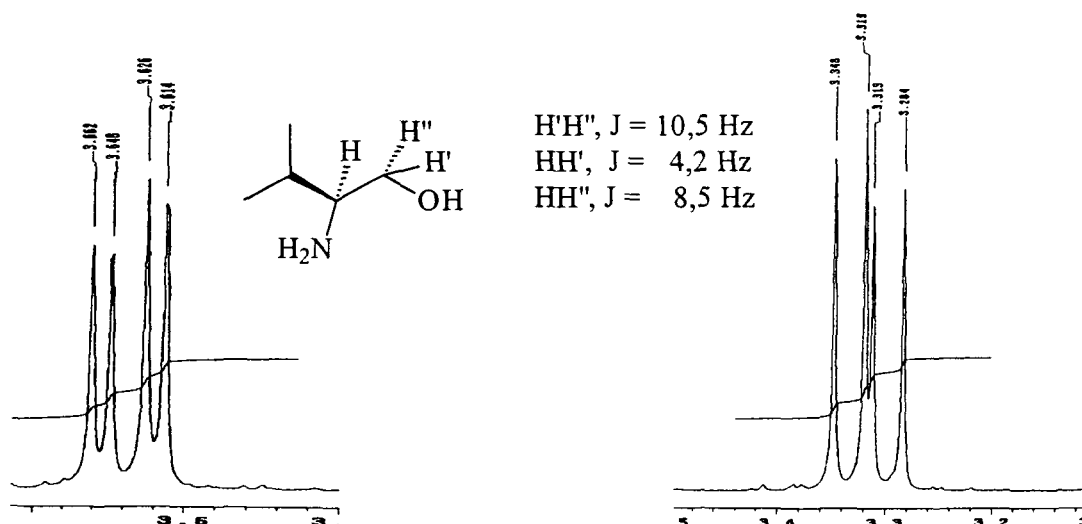


Figura 14 – Ampliação dos sinais do espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-valinol (50).

No espectro de RMN de ^{13}C , observam-se em δ 18,16 e δ 19,14 ppm os sinais referentes aos carbonos das duas metilas; em δ 31,18 ppm observa-se o sinal referente ao carbono de CH isopropílico; em δ 58,39 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da ligação CH-N; e em δ 64,47 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$ (Figura 15).

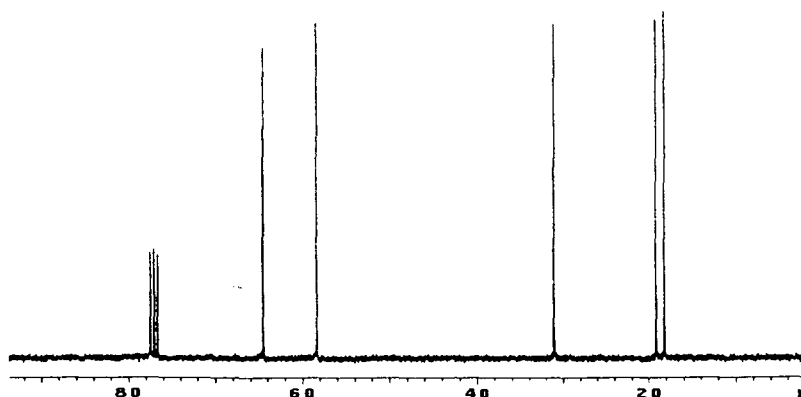
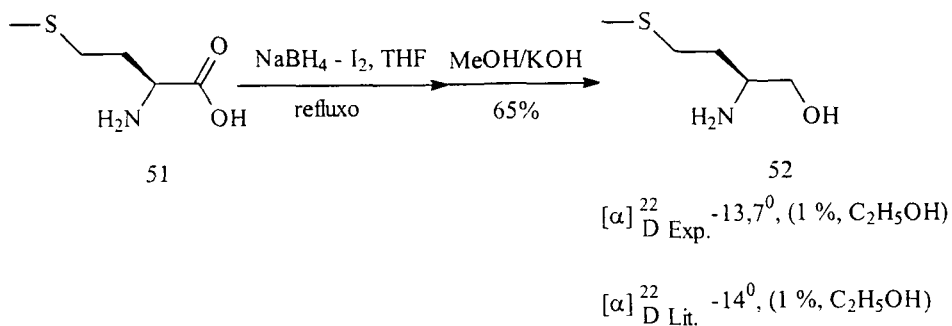


Figura 15 – Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-2-amino-3-metil-1-butanol (**50**).

A vantagem na utilização do NaBH_4 frente ao LiAlH_4 é devido à facilidade de manuseio e por fornecer uma reação mais limpa.

III.1.3.2- SÍNTESE DE (S)-(-)-2-AMINO-4-TIOMETIL-1-BUTANOL (**52**) VIA REDUÇÃO COM O SISTEMA $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$

Tendo em conta o bom rendimento químico e boa pureza óptica obtidos na preparação do (S)-(-)-valinol (**50**), a mesma metodologia foi empregada na redução da (S)-(-)-metionina (**51**) ao (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol [(S)-(-)-metioninol] (**52**), com um valor de desvio óptico de $[\alpha]_D^{23} -13,7^{\circ}$ (1%, EtOH), próximo ao descrito na literatura^{96, 97}, $[\alpha]_{\text{Dil.}}^{20} -14^{\circ}$ (1%, EtOH) e rendimento de 65%. (Esquema 32).



Esquema 32. Síntese do (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (**52**) via redução com $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$.

O (S)-(-)-mtioninol foi caracterizado por RMN de ^1H (Figuras 16).

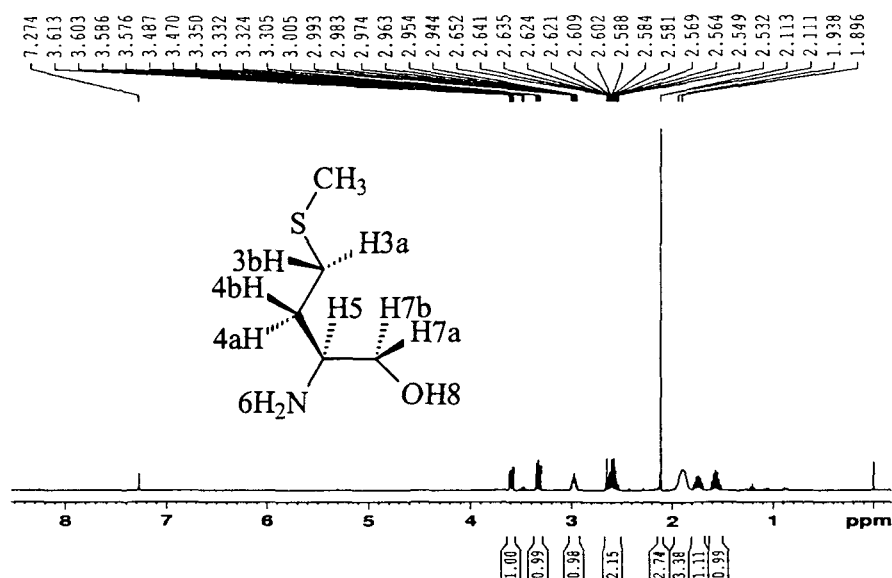


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (**52**)

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H do (S)-(-)-metioninol (**52**), observa-se de δ .1,48 ppm a δ 1,62 ppm um multipletto referente aos sinais do hidrogênio H4a; de δ .1,68 ppm a δ 1,80 ppm observa-se um multipletto referente aos sinais do hidrogênio H4b; (Figura 17).

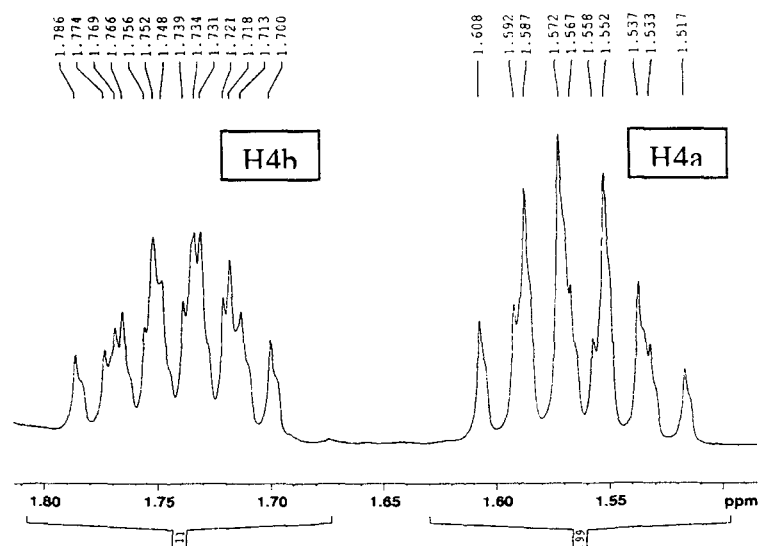


Figura 17. Ampliação dos sinais das regiões entre δ 1,48 ppm a δ 1,62 ppm e entre δ 1,70 ppm a δ 1,80 ppm do espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-metioninol. (52)

De δ 2,50 ppm a δ 2,65 ppm observa-se um multipeto referente aos sinais dos hidrogênios, H3a e H3b, da ligação $-\text{CH}_2-\text{S}$. Na região de δ 2,94 ppm a δ 3,00 ppm observa-se um multipeto referente aos sinais do hidrogênio H5 da ligação $-\text{CH}-\text{N}$; em δ 3,33 ppm observa-se um duplo dubleto referente aos sinais do hidrogênio H7a da ligação $-\text{CH}_2-\text{OH}$, com as constantes de acoplamento geminal $J = 10,80$ Hz e $J = 7,60$ Hz; em δ 3,59 ppm observa-se um duplo dubleto referente aos sinais do hidrogênio H7b da ligação $-\text{CH}_2-\text{OH}$, com as constantes de acoplamento sin $J = 4,00$ Hz e geminal $J = 10,80$ Hz (Figura 18).

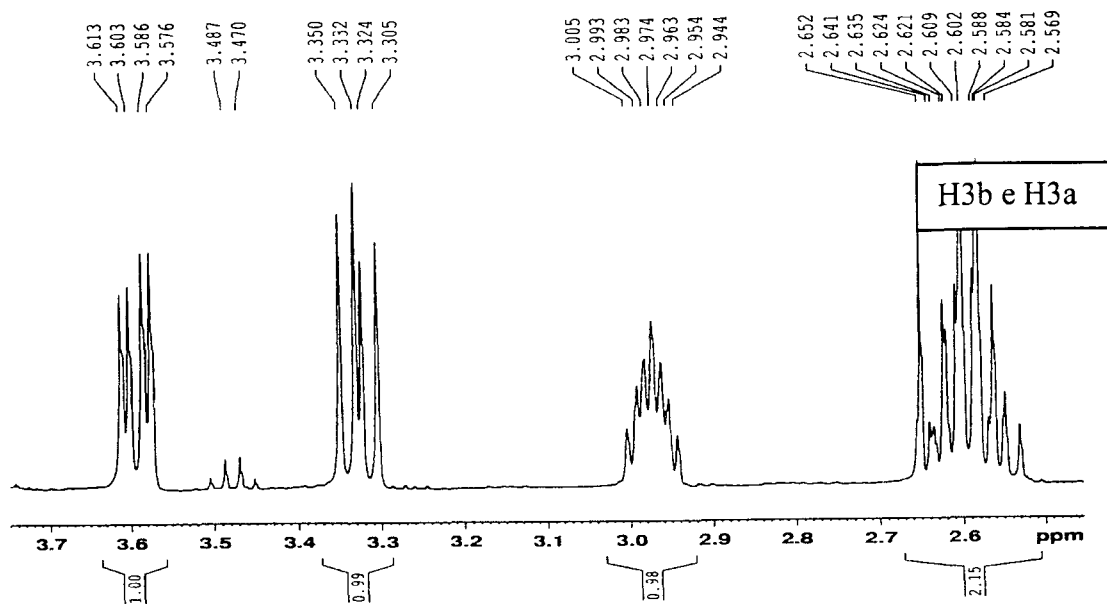


Figura 18. Ampliação dos sinais da faixa entre δ 2,50 ppm e δ 3,70 ppm do espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-metioninol (**52**).

O (S)-(-)-metioninol (**52**) também foi caracterizado por RMN de ^{13}C (Figura 19).

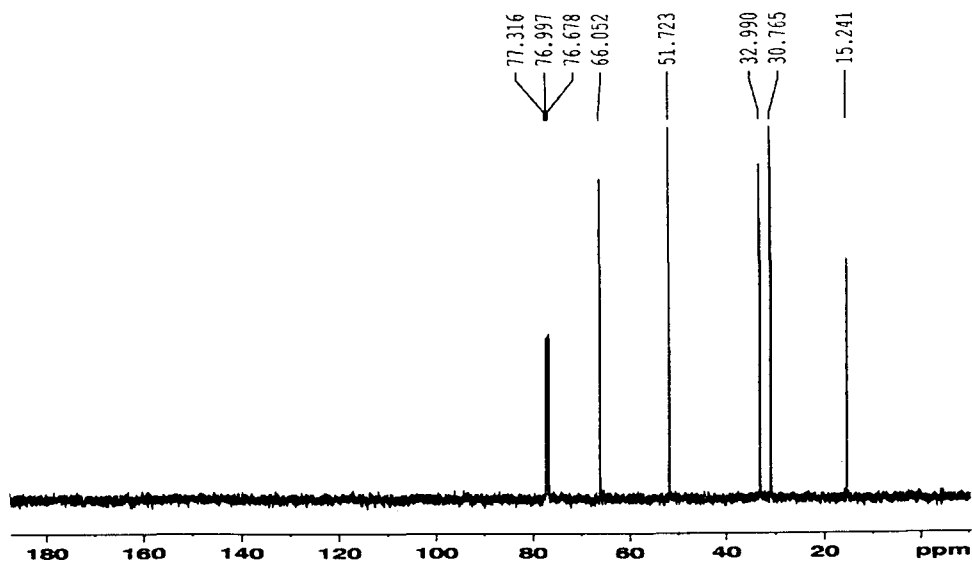


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol (**52**)

No espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{13}C (S)-(-)-metioninol (**52**) (δ em ppm), em 66,26 ppm observa-se o sinal referente ao carbono carbinólico da ligação $-\text{CH}_2\text{OH}$; em 51,93 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $\text{CH}-\text{NH}_2$; o sinal em 33,19 ppm é referente ao carbono do grupo $-\text{CH}_2-$; em 30,97 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $-\text{CH}_2-\text{S}-$; e em 15,45 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono da metila $-\text{CH}_3$ (Figura 19).

A atribuição dos sinais dos carbonos do (S)-(-)-metioninol (**52**) foi confirmada por RMN ^{13}C -DEPT 135, cujo espectro permitiu distinguir os grupos $-\text{CH}_3$ e $-\text{CH}-$; e CH_2 não evidenciando os sinais dos carbonos quaternários (Figura 20).

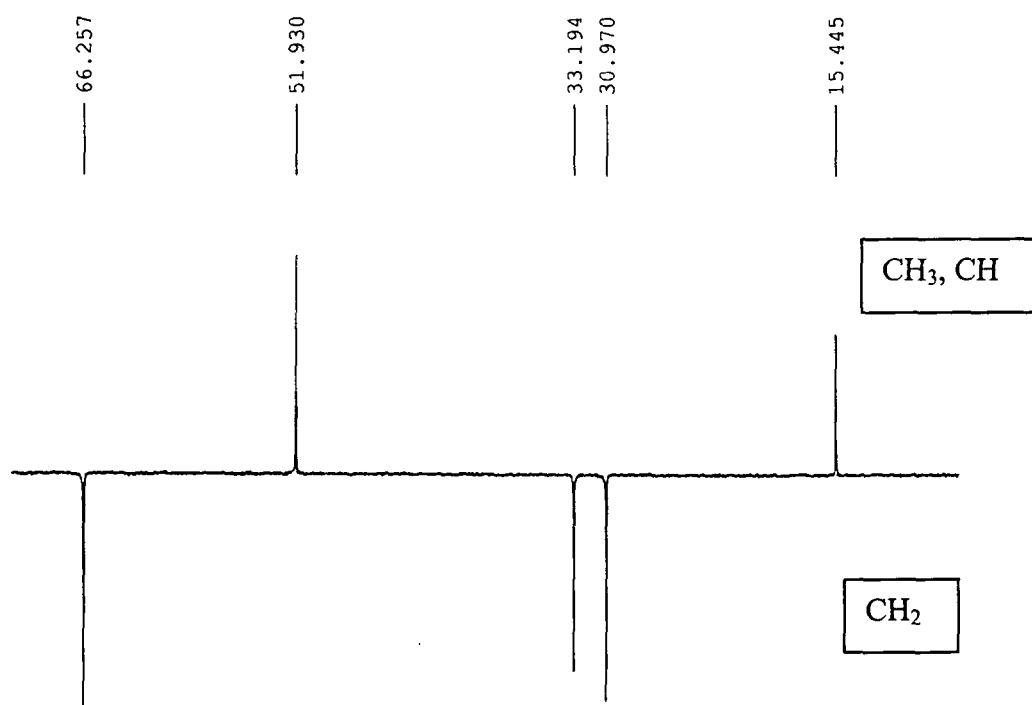
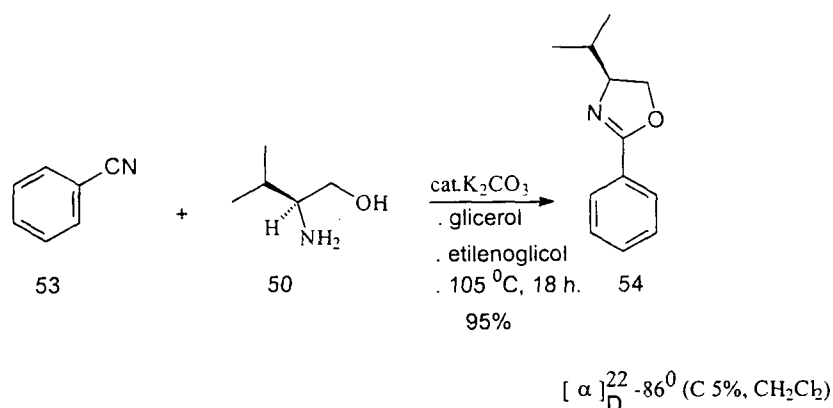


Figura 20. Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° do (S)-(-)-metioninol (**52**)

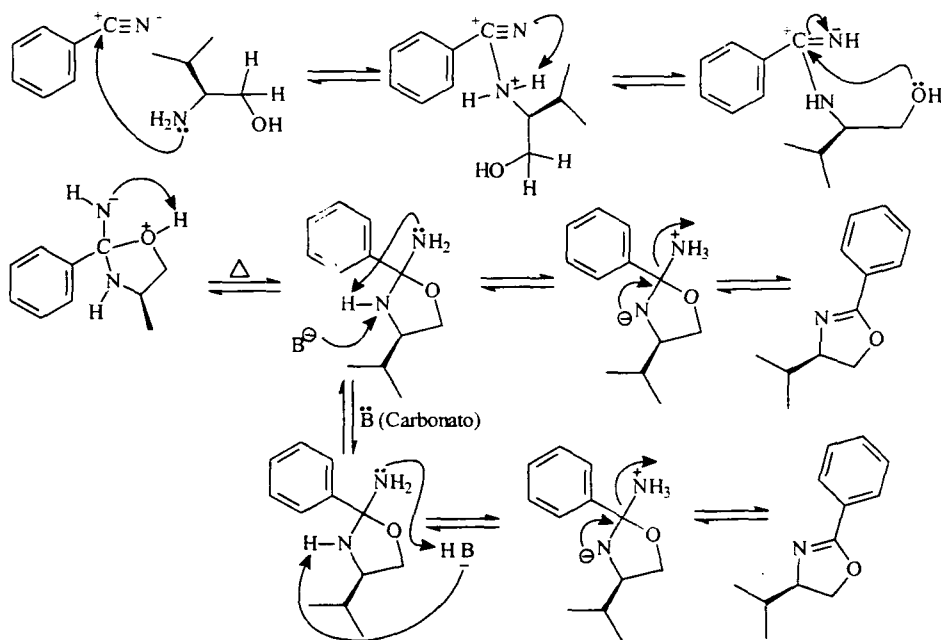
III.2 - SÍNTESE DAS 2-FENILOXAZOLINAS QUIRAIS

III.2.1- SÍNTESES DA (S)-4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA QUIRAL (54)

O amino-álcool (50) foi utilizado na preparação da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54). A metodologia consistiu na condensação do mesmo com a benzonitrila (53) em glicerol e etilenoglicol. A reação foi catalisada por K_2CO_3 , à temperatura de 105 °C, durante 18 horas. (Esquema 35).



Esquema 35. Síntese de (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54).



Esquema 36. Proposta mecanística para a Síntese de (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54).

A (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) foi caracterizada por RMN ^1H (Figura 21).

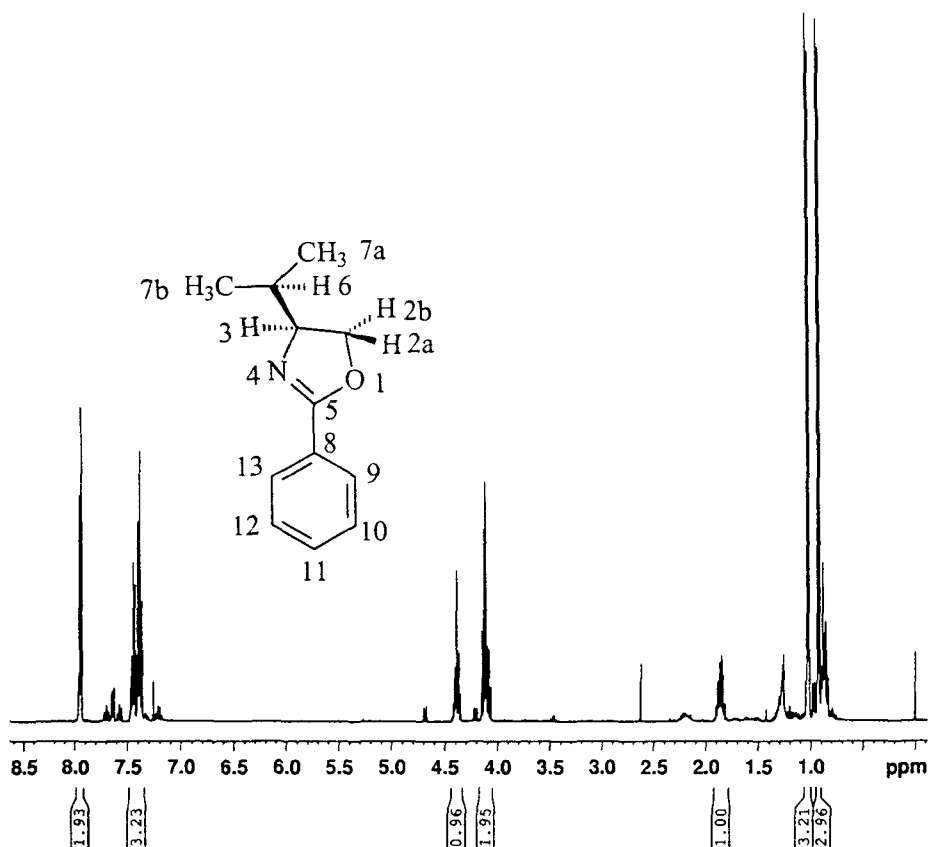


Figura 21. Espectro de RMN ^1H da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina **54**.

O espectro de RMN de ^1H da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) forneceu os seguintes deslocamentos químicos: em δ 0,88 ppm observa-se um dubleto referente aos sinais dos H7a da metila, com a constante de acoplamento $J = 5,51$ Hz; em δ 0,98 ppm observa-se um dubleto referente aos sinais hidrogênios H7b da metila, com a constante de acoplamento $J=5,51$ Hz; de δ 1,78 ppm a δ 1,92 ppm, observa-se um multiplete referente aos sinais do hidrogênio isopropílico, H6 (Figura 22).

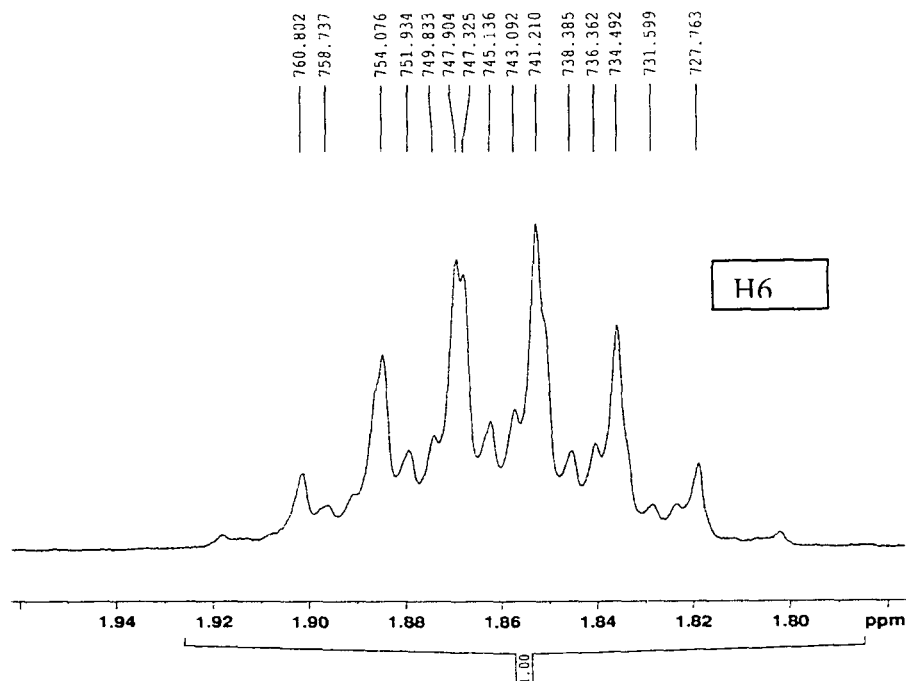


Figura 22. Expansão da região de δ 1,78 ppm a δ 1,92 ppm do espectro de RMN ^1H da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54).

Para os deslocamentos de δ 4,05 ppm a δ 4,19 ppm, e de δ 4,33 ppm a δ 4,95 ppm observam-se dois multipletos referentes aos sinais dos hidrogênios H2a, H2b e H3 das ligações $-\text{CH}-\text{N}-$ e $-\text{CH}_2-\text{O}$ (Figura 23).

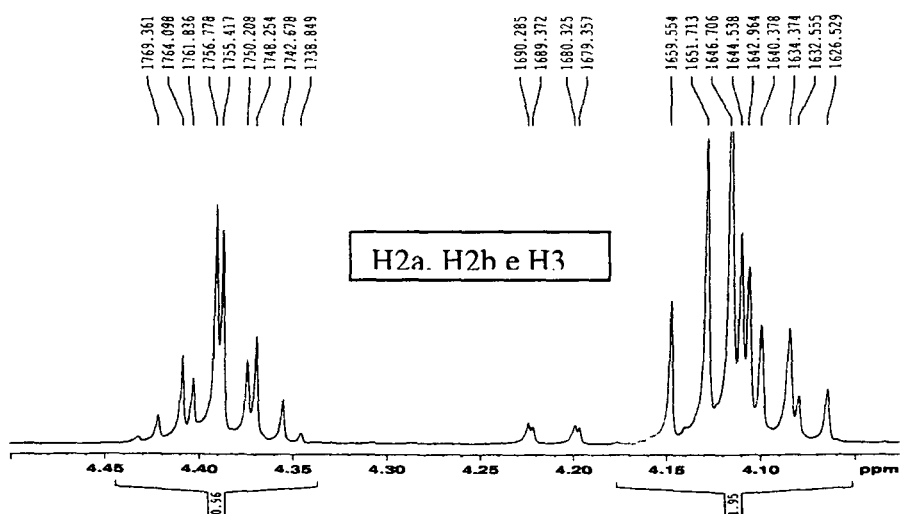


Figura 23. Expansão da região δ 4,05 ppm a δ 4,45 ppm do espectro de RMN ^1H da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54).

Para os deslocamentos de δ 7,35 ppm a δ 7,50 ppm observa-se um multiplete referente aos sinais dos hidrogênios *meta*- e *para*- à oxazolina; de δ 7,90 ppm a δ 8,10 ppm observa-se outro multiplete referente aos sinais do hidrogênio *orto*- à oxazolina (Figura 21).

(S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) foi caracterizada por RMN do ^{13}C tendo fornecido os seguintes deslocamentos químicos (δ em ppm): em 17,99 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono 7a; em 18,86 ppm observa-se o sinal referente ao carbono 7b; em 32,76 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C6 de CH isopropílico; em 70,00 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C2 da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$; em 72,54 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C3 da ligação CH-N ; em 128,19 ppm e 131,07 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C9, C10, C11, C12 e C13 aromáticos; em 127,92 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C8 quaternário aromático; em 163,31 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C5 quaternário do anel oxazolinico (Figura 24).

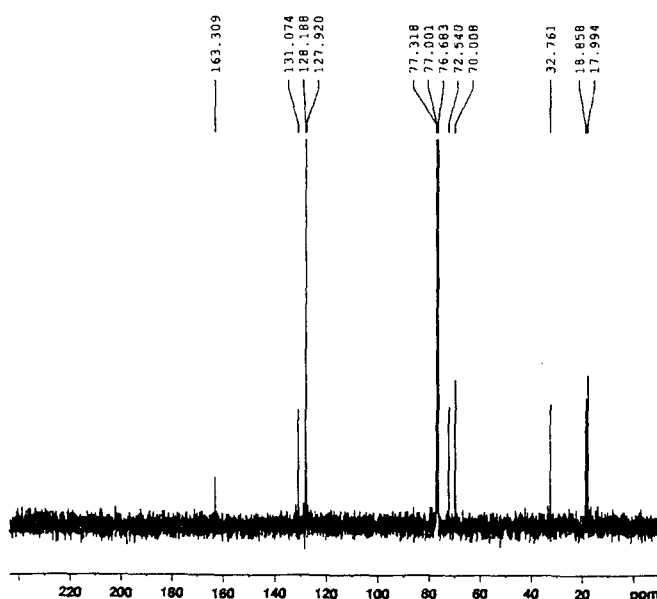


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**).

A atribuição dos sinais referentes aos carbonos foi confirmada por RMN ^{13}C -DEPT 135 (Figura 25) onde podem-se observar em 18,04 ppm e 18,90 ppm, para 2 CH_3 ; em 31,57 ppm; 32,81 ppm; 72,59 ppm; 128,24 ppm e 132,70 ppm, para 5 CH ; e em 70,19 ppm para 1 CH_2 . No DEPT foi possível separar sinais na região de 128 ppm, referentes aos carbonos aromáticos.

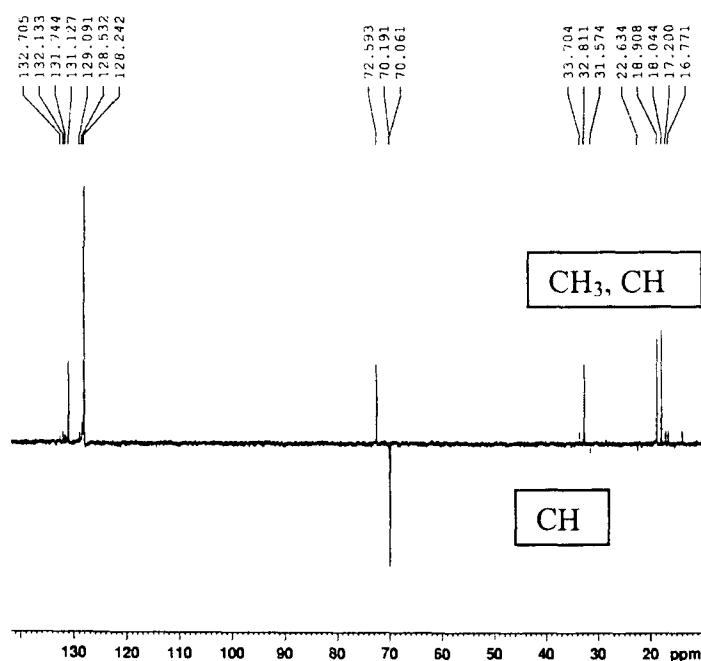
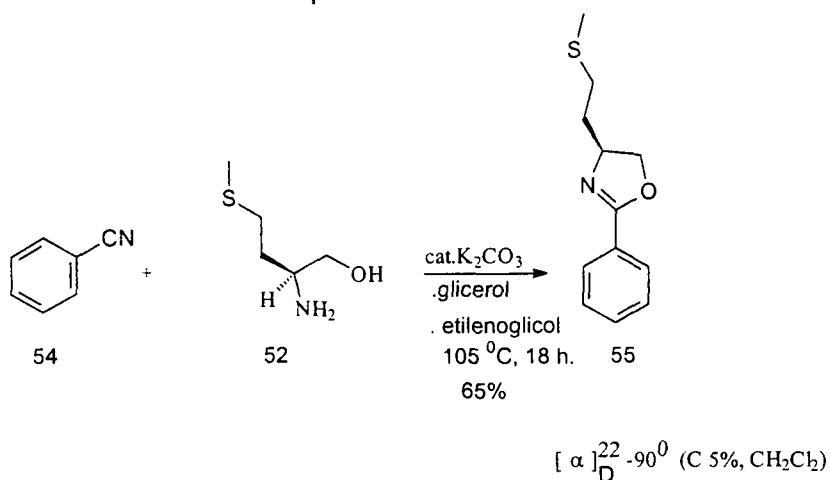


Figura 25. Espectro RMN ^{13}C – DEPT da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**).

III.2.2- SÍNTESE DA (S)-4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA QUIRAL (55)

Com o amino-álcool (52) foi preparada a oxazolina quiral (S)-4-(tiometilbutil-2-feniloxazolina (55) em bom rendimento químico e alta pureza óptica, como se mostra no Esquema 37.



Esquema 37. Síntese da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55).

A (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55) foi caracterizada por RMN de ^1H (Figura 26).

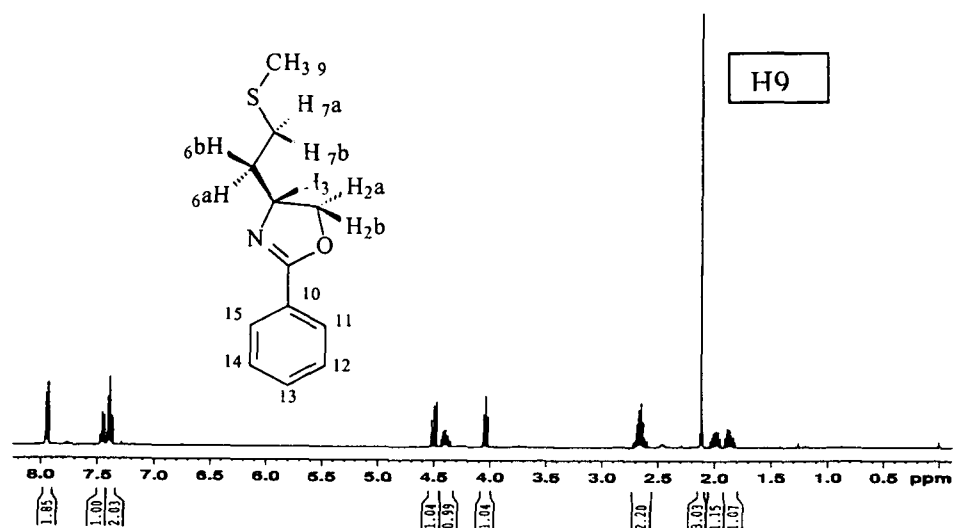


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55).

O espectro de RMN de ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**) forneceu os seguintes deslocamentos químicos: na faixa de δ 1,82 ppm a δ 2,04 ppm são observados dois multipletos referentes aos sinais dos hidrogênios H6b e H6a (Figura 27).

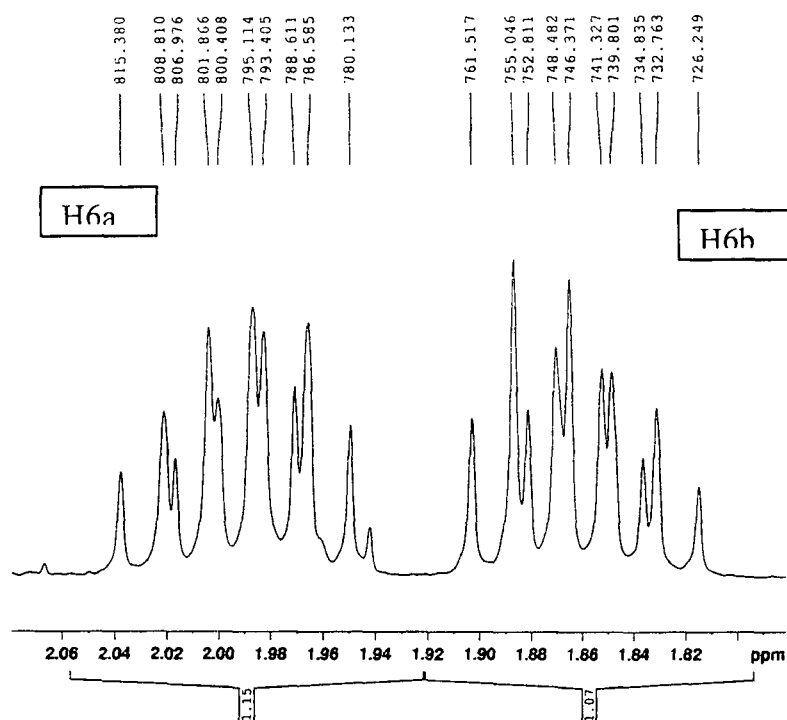


Figura 27. Ampliação dos sinais do espectro de RMN ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**)

Em δ 2,10 observa-se um singlete referente aos sinais dos hidrogênios H9 (Figura 26); na faixa de δ 2,58 ppm a δ 2,72 ppm observa-se um multipletto referente aos sinais dos hidrogênios H7 (Figura 28).

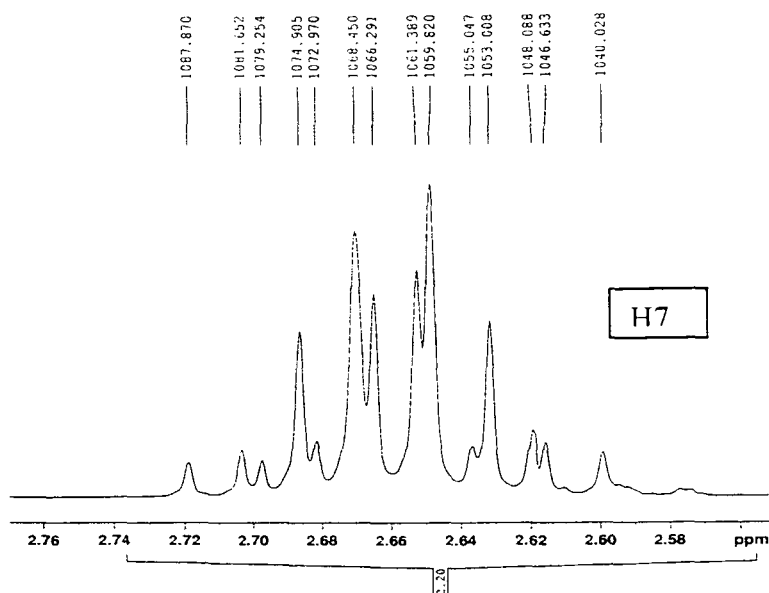


Figura 28. Ampliação dos sinais do espectro de RMN ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina
(55)

Em δ 4,04 ppm observa-se um triplete referente ao sinal do hidrogênio H2b da ligação $-\text{CH}_2\text{-O}$, $J_{\text{H2b-H3}} = 7,77$ Hz; na faixa de δ 4,35 ppm a δ 4,43 ppm observa-se um multiplete referente ao hidrogênio H3; em δ 4,50 ppm mostra um duplo dubleto referente ao hidrogênio H2a da ligação $-\text{CH}_2\text{-O}$, $J_{\text{H2a-H2b}} = 7,77$ Hz e $J_{\text{H2a-H3}} = 8,09$ Hz (Figura 29)

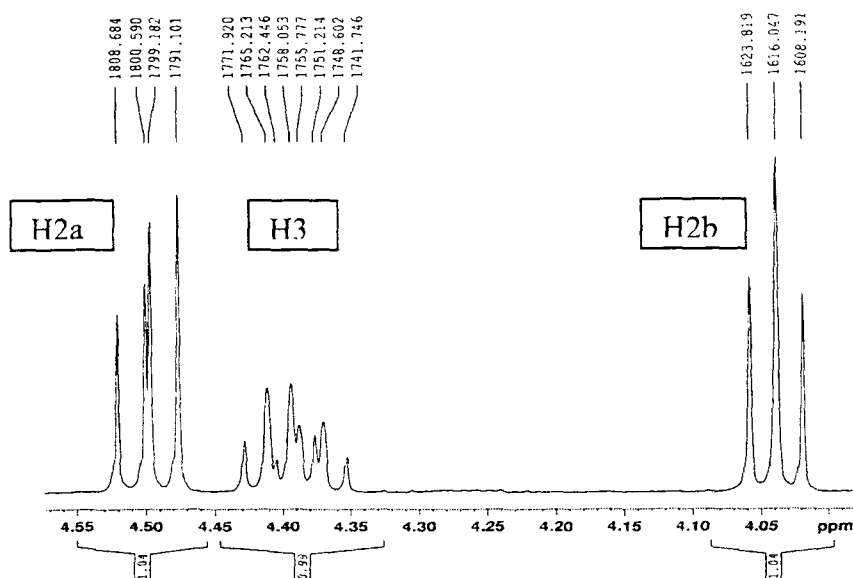


Figura 29. Ampliação dos sinais do espectro de RMN ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina

(55)

Em δ 7,35 ppm a δ 7,43 ppm observa-se um tripleto referente aos sinais dos hidrogênios H12 e H14, *meta*- ao anel oxazolinico; entre δ 7,43 ppm e δ 7,50 ppm observa-se um multipletto referente aos sinais do hidrogênio H13, *para*- ao anel oxazolinico; de δ 7,91 a δ 7,94 observa-se um multipletto referente aos sinais dos hidrogênios H15 e H11, *orto*- ao anel oxazolinico (Figura 30).

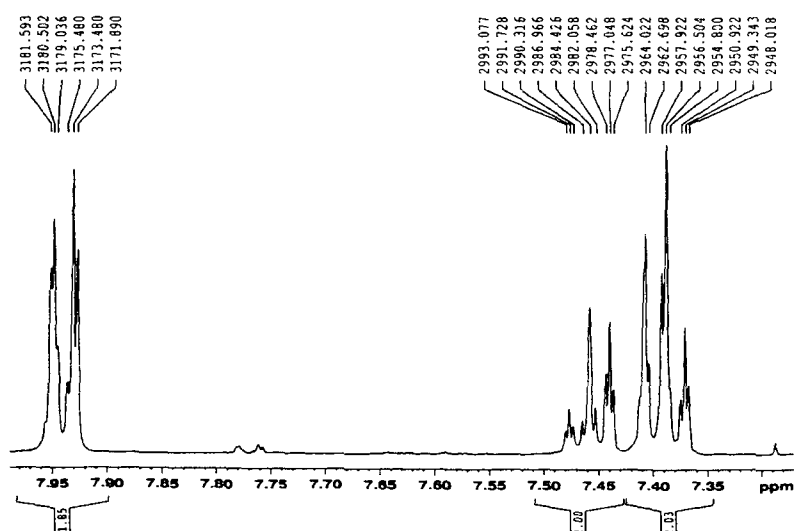


Figura 30. Expansão da região aromática do espectro de RMN ^1H do (S)-4-tiometilbutil-2-

feniloxazolina (55).

A (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina foi caracterizada por RMN de ^{13}C tendo fornecido os seguintes deslocamentos químicos (δ em ppm): em 15,40 ppm há um sinal referente ao carbono C1 da ligação $\text{CH}_3\text{-S-}$; em 35,30 ppm observa-se um sinal referente ao carbono C2 da ligação $\text{-CH}_2\text{-S-}$; em 30,35 ppm observa-se um sinal referente ao carbono C3 da ligação $\text{-CH}_2\text{-Oxazolina-}$; em 65,57 ppm há um sinal referente ao carbono C4 da ligação $\text{CH}_2\text{-O-}$; em 72,22 ppm observa-se um sinal referente ao C5 da ligação -CH-N- ; 128,09 ppm, em 128,14 ppm, e 131,17 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos C11, C12 e C13, C14 e C15; em 127,56 ppm há um sinal referente ao carbono C10; em 163,62 ppm há um sinal referente ao carbono C6 quaternário do anel oxazolinico (Figura 31).

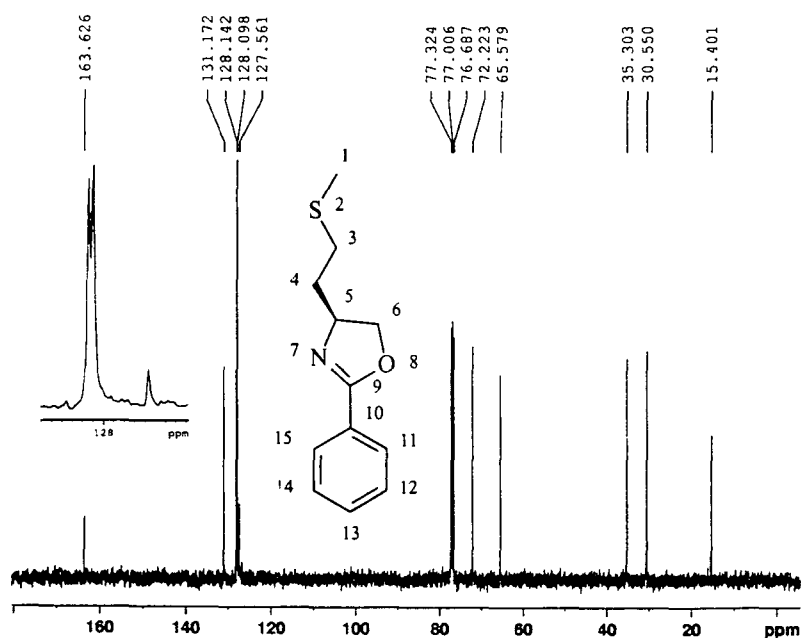


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55)

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos também foram confirmados pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135, onde podem-se observar sinais em 15,550 ppm para 1CH₃; em 65,730 ppm; 126.,977 ppm; 128,249 ppm; 128,293 ppm;128,505 ppm e 131,322 ppm; para 6CH; e em 30,699 ppm; 35,453 ppm e 72,372;ppm; para 3CH, (Figura 32).

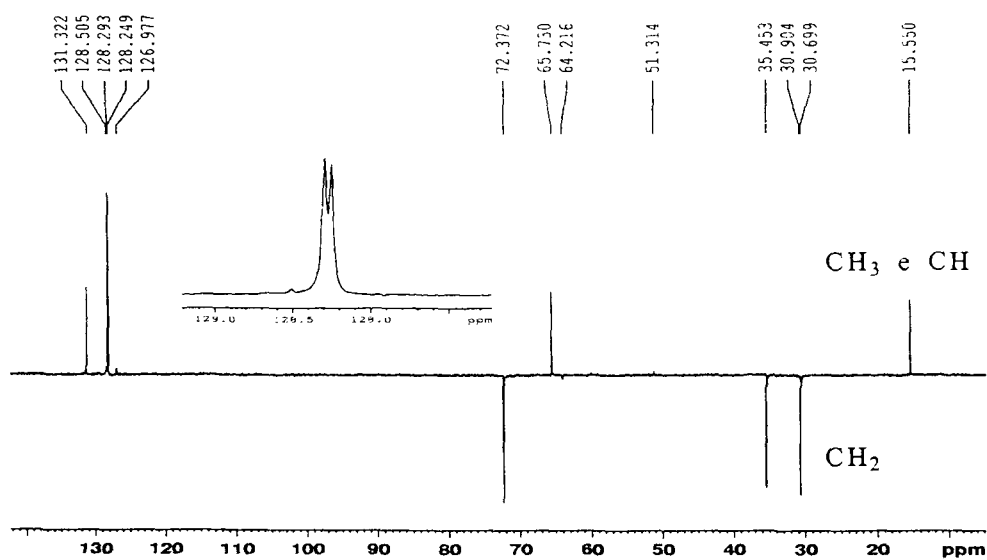
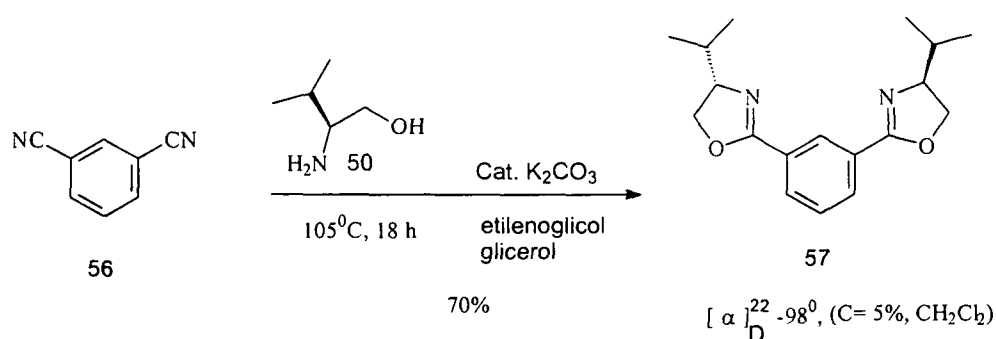


Figura 32. Espectro DEPT 135 RMN de ^{13}C da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55).

III.3- SÍNTESE DAS 1,3-BIS-(2-FENILOXAZOLINAS) QUIRAIS

III.3.1- SÍNTESE DA 1,3-BIS-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA) (57)

A 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) foi preparada pela mesma metodologia utilizada para a síntese das mono aril-oxazolinias quirais **54** e **55**, em III.2.1 e III.2.2, duplicando as quantidades molares do amino álcool **50**, de glicerol, etilenoglicol e carbonato de potássio, e substituindo a benzonitrila por 1,3-dicianobenzeno (**56**). (Esquema 38).



Esquema 38. Síntese da 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**).

A 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) foi caracterizada por RMN de ^1H (Figura 33).

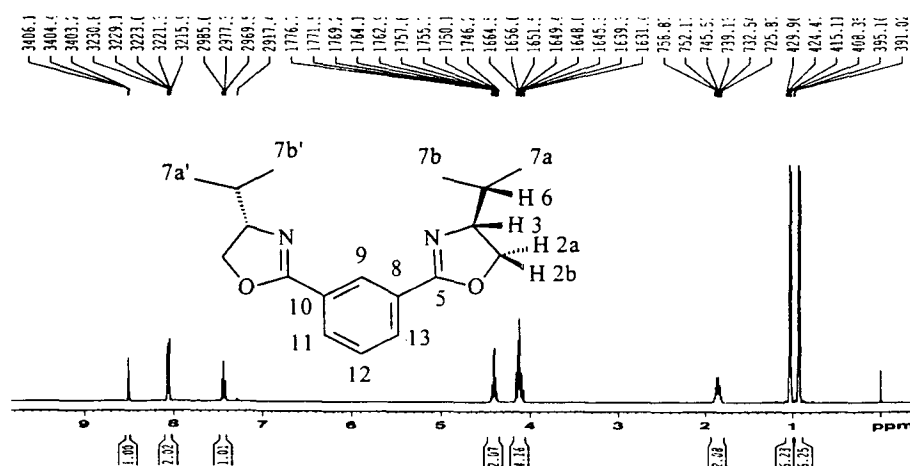


Figura 33. Espectro de ^1H -RMN da 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**).

No espectro de RMN de ^1H , em δ 0,93 ppm observa-se um dubleto referente aos sinais dos hidrogênios H7a e H7b, $J=13$ Hz; em δ 1,03 ppm observa-se um dubleto referente aos sinais dos hidrogênios H7b e H7b' das metilas do grupo isopropilílico, $J^3=13$ Hz.; na faixa de δ 1,80 ppm a δ 1,90 ppm observa-se um multipletto integrando dois hidrogênios H6 (Figura 34).

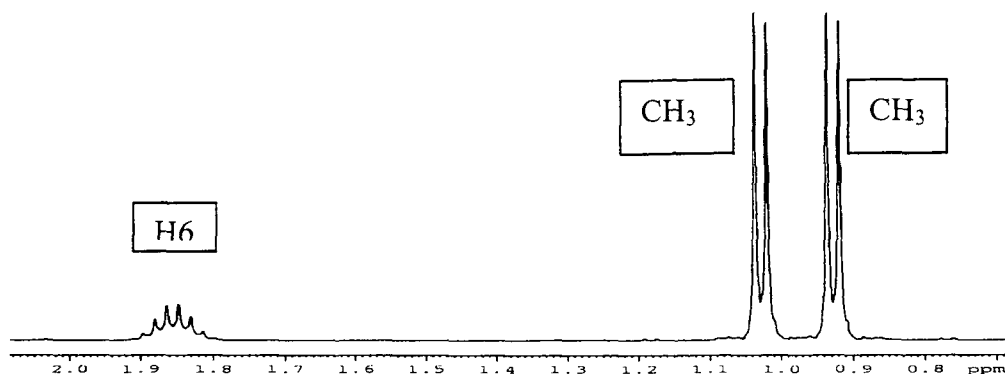


Figura 34. Ampliação dos sinais das faixas de δ 0,90 ppm a δ 1,10 ppm referente às metilas dos grupos isopropílicos e do multipletto em δ 1,80 a δ 1,90 ppm referente a H6 do espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**58**).

Na faixa de δ 4,05 ppm a δ 4,20 ppm e de δ 4,35 ppm a δ 4,45 ppm observam-se dois multipletos integrando para quatro e dois hidrogênios, respectivamente. Estes sinais são referentes aos hidrogênios de CH_2 carbinólicos e ao hidrogênio da ligação CH-N ; em δ 7,45 ppm observa-se um tripleto referente aos sinais do hidrogênio aromático H12, *meta* às oxazolinas, $J^3=8,10$ Hz; em δ 8,05 ppm observa-se um duplo dubleto referente aos sinais dos hidrogênios aromáticos H11 e H13, nas posições *orto* às oxazolinas, $J^3=8,00$ Hz; e em δ 8,50 ppm observa-se um tripleto referente aos sinais do

hidrogênio aromático H9 *orto*- com relação às duas oxazolininas, $J^3=8,00$ Hz (Figura 35).

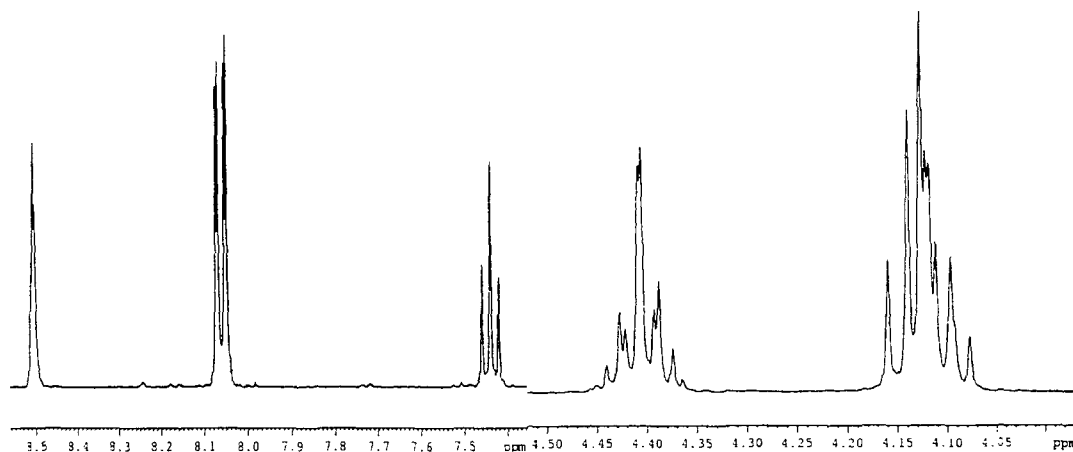


Figura 35. Ampliação dos sinais das regiões das ligações $\text{CH}_2\text{-O}$ e CH-N e aromáticos do espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**).

O composto 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) foi também caracterizado por RMN de ^{13}C . Em 18,05 ppm e 18,78 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos 7a e 7b das metilas, respectivamente; em 32,78 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C6; em 70,17 ppm observa-se o sinal do carbono C2 da ligação $-\text{CH}_2\text{-O}$; em 72,69 ppm observa-se o sinal do carbono C3 da ligação $-\text{CH-N}$; em 128,02 ppm e 128,29 ppm observam-se os sinais dos carbonos aromáticos C12 e C9; em 128,20 ppm observam-se os sinais dos carbonos aromáticos quaternários C8 e C10; em 130,78 ppm observam-se os sinais dos carbonos C11 e C13 e em 162,70 ppm há o sinal do carbono quaternário oxazolínico C5 (Figura 36).

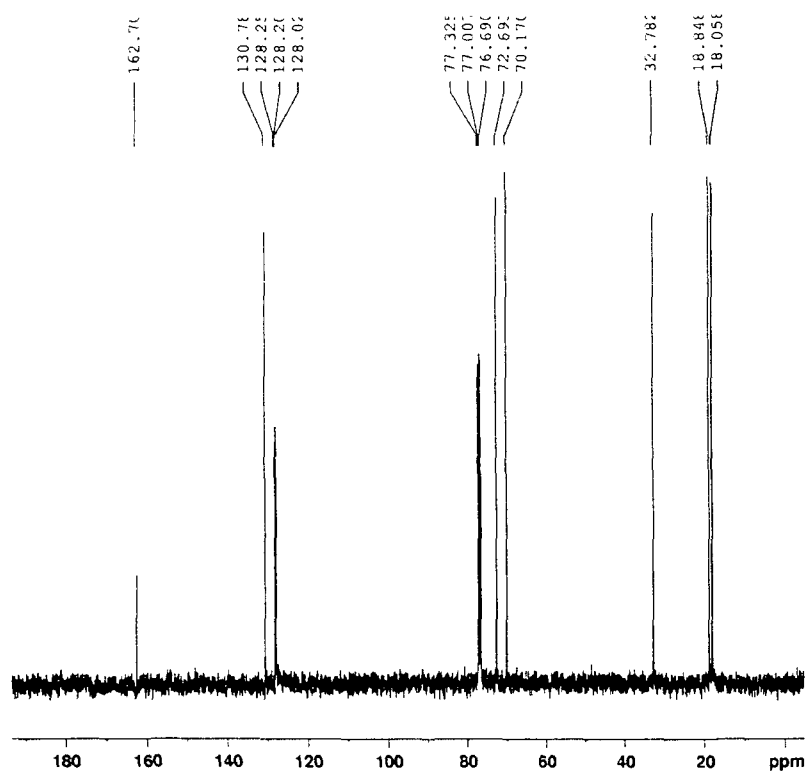


Figura 36. Espectro de ^{13}C -RMN de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**)

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos da 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**) também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135. Em 18,08 ppm e 18,87 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos 2CH_3 ; em 32,80 ppm; 128,09 ppm; 128,28 ppm e 138,81 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos 4CH ; e em 70,19 ppm observa-se o sinal referente ao carbono 1CH_2 , (Figura 37).

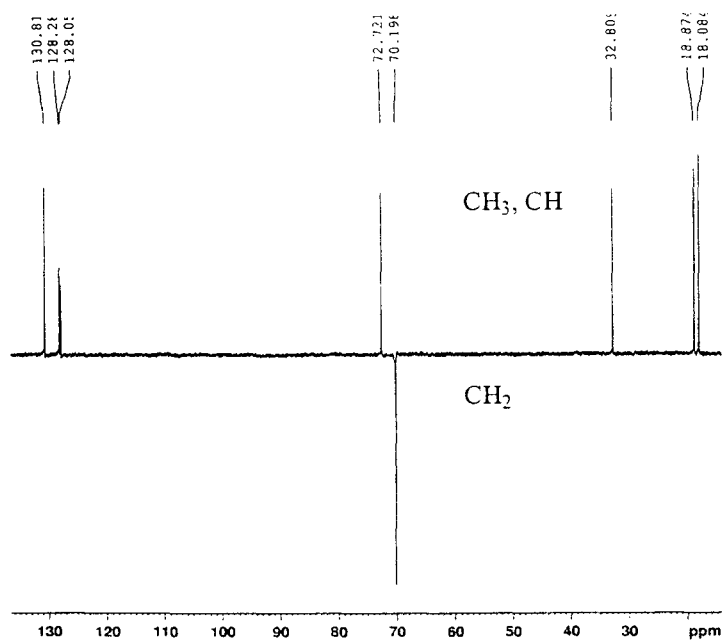
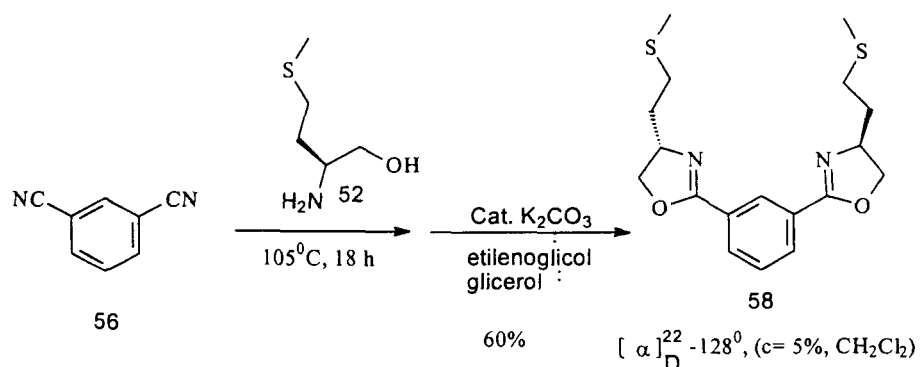


Figura 37. Espectro de ^{13}C -DEPT 135 de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (57)

III.3.2- SÍNTESE DA 1,3-BIS-(4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA) (58)

Usando a mesma metodologia descrita no item anterior, foi preparada a 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) **58**, utilizando o amino-álcool **52** (Esquema 39).



Esquema 39. Síntese da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (58).

A bis-(2-feniloxazolina) (**58**) foi caracterizada por RMN de ^1H (Figura 38).

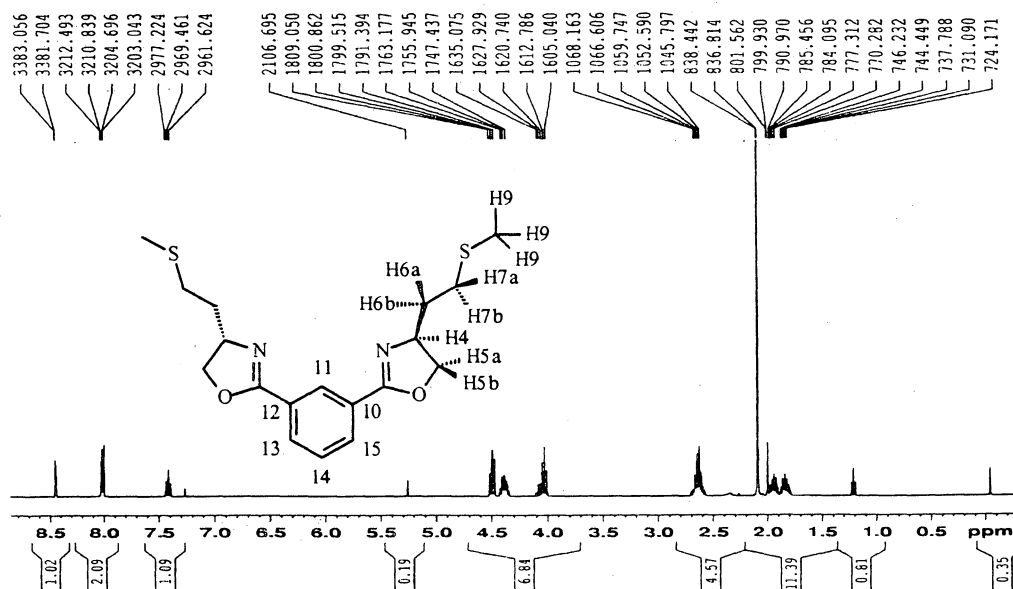


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

No espectro de RMN de ^1H , na faixa de δ 1,80 ppm a δ 2,75 ppm observam-se três multipletos relativos aos hidrogênios H6 e H7; em δ 2,0 ppm observa-se um singlete referente aos três hidrogênios H9 da metila da ligação $\text{CH}_3\text{-S}$; (Figura 39).

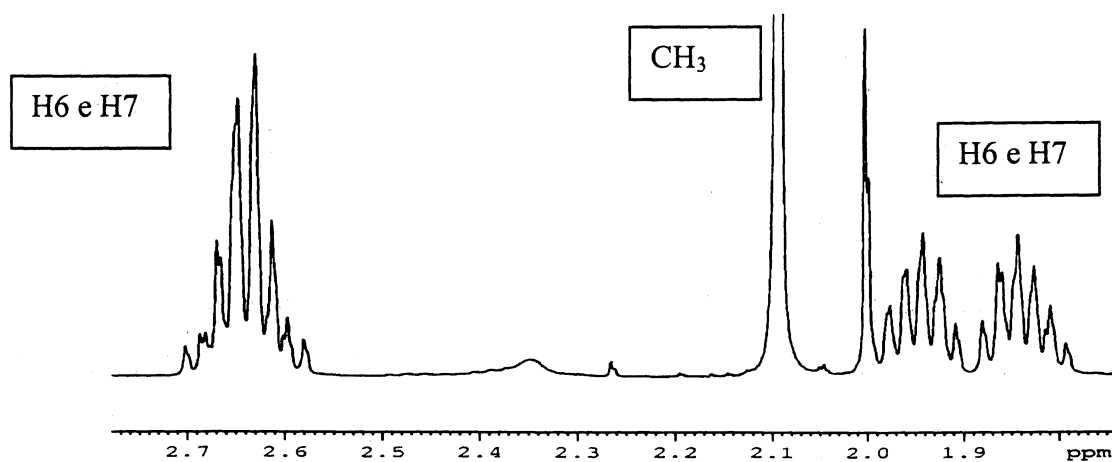


Figura 39. Ampliação dos sinais da faixa de δ 1,80 ppm a δ 2,75 ppm do espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

Em δ 4,05 ppm, observa-se um tripleto referente aos sinais do hidrogênio H5b ligação CH₂-O; em δ 4,38 ppm, observa-se um multipletto referente aos sinais do hidrogênio H4 da ligação CH-N; em δ 4,50 ppm, observa-se outro tripleto referente aos sinais do hidrogênio H5a da ligação CH₂-O (Figura 40).

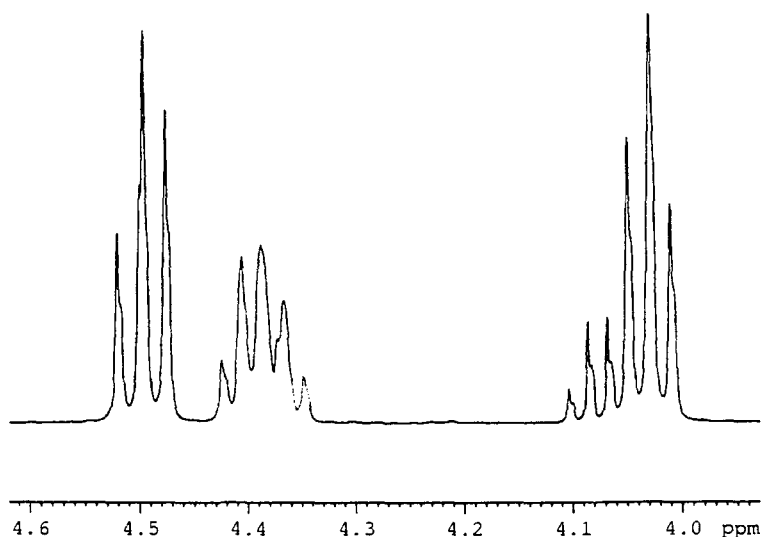


Figura 40. Ampliação da faixa de δ 4,05 ppm a δ 4,50 ppm do espectro de RMN de ¹H da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

Em δ 7,41 ppm, observa-se um tripleto referente aos sinais do hidrogênio H14; em δ 8,05 ppm, observa-se um duplo dubleto referente aos sinais dos hidrogênios H13 e H15; em δ 8,42 ppm, observa-se um singlete referente aos sinais do hidrogênio H11 (Figura 41).

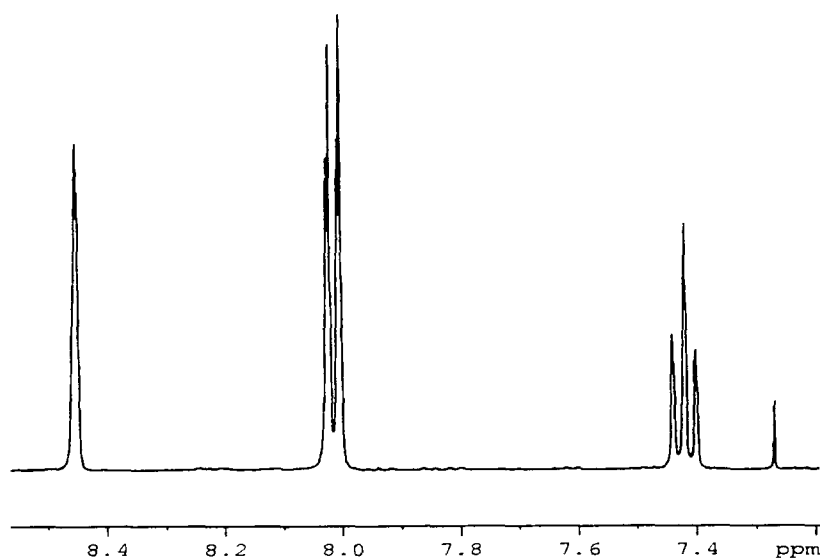


Figura 41. Ampliação dos sinais das faixas de δ 4,05 ppm a δ 4,60 ppm e aromática de δ 7,41 ppm a δ 8,42 ppm do espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

A bis-(2-feniloxazolina) (**58**) também foi caracterizada por RMN de ^{13}C . No espectro de RMN de ^{13}C (Figuras 42), observa-se em o sinal em δ 15,43 ppm referente ao carbono C9; em δ 30,55 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C7; em δ 35,81 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C6; em δ 65,71 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C4; em δ 72,88 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C5; em δ 162,92 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C2; em δ 128,24 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C11; em δ 130,80 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C12; em δ 127,92 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C13; em δ 127,98 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C14.

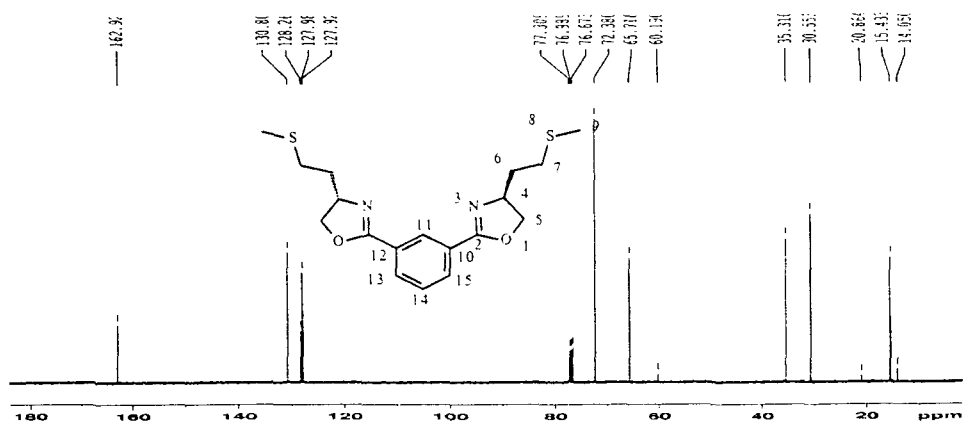


Figura 42. Espectro de ^{13}C -RMN da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos da 1,3-bis-(2-feniloxazolina) (**58**) também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 invertido (Figura 43). Em 15,55 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C9; em 65,83 ppm; 128,10 ppm; 128,39 ppm e 130,92 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C4, C14 e C15; em 30,67 ppm; 35,43 ppm e 35,61 ppm são observados os sinais referentes aos carbonos C7, C6,e C5.

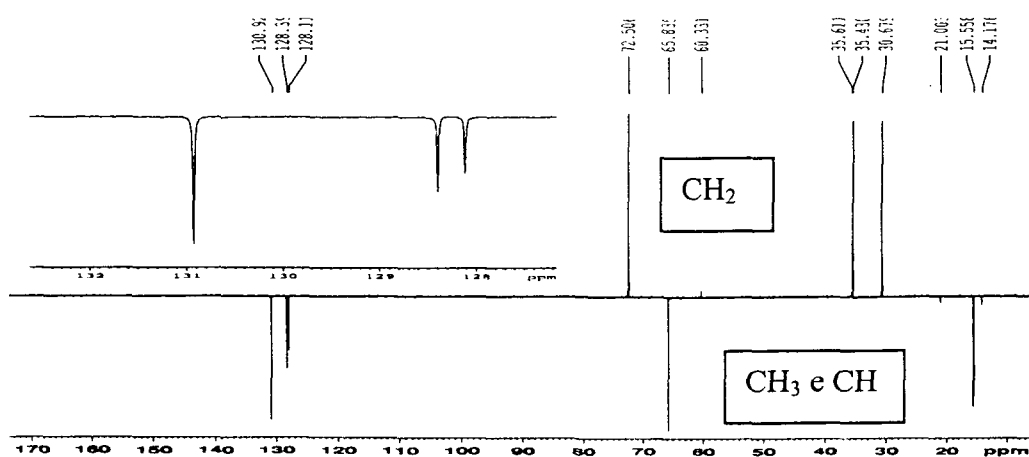


Figura 43. Espectro de ^{13}C -DEPT 135 invertido da 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) (**58**).

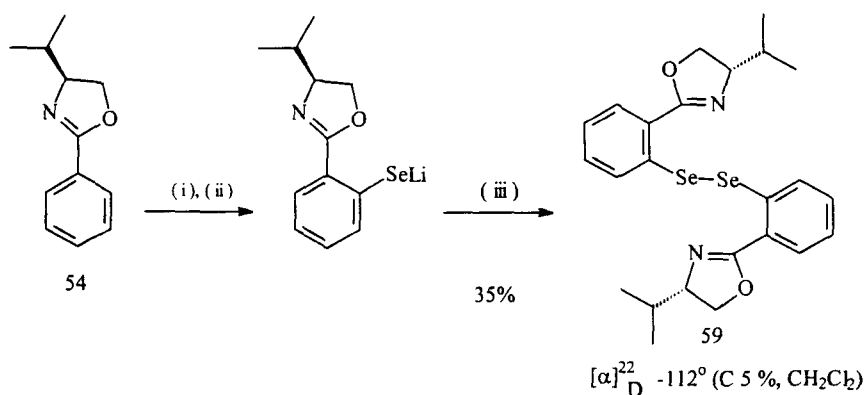
III.4- SÍNTESE DOS DISSELENETOS E DOS DITELURETOS DAS 2-FENILOXAZOLINAS QUIRAIS

III.4.1- ASPECTOS GERAIS

Estudos recentes referentes aos compostos organosselenolatos estabilizados por interações intramoleculares E...N (E=S, Se, Te) reportam que tais interações desempenham um importante papel não só com relação à atividade catalítica antioxidante destes compostos⁹⁸, como também com relação às suas aplicações como reagentes em síntese orgânica⁹⁹.

III.4.2- SÍNTESE DO DISSELENETO (59)

O disseleneto quiral (59) foi preparado por orto-litiação direta da 4-isopropil-2-feniloxazolina (54) em éter etílico com *n*-BuLi, seguida de reação com selênio elementar. O rendimento químico foi de 35% (Esquema 40).



Reagentes e condições: (i) *n*-BuLi, éter, 0 °C, 4 h; (ii) Se⁰, 0 °C, 3 h; (iii) O₂, NaHCO₃ (aq).

Esquema 40. Rota sintética para o disseleneto (59).

O bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)disseleneto (**59**) foi caracterizada por RMN de ^1H (Figura 44).

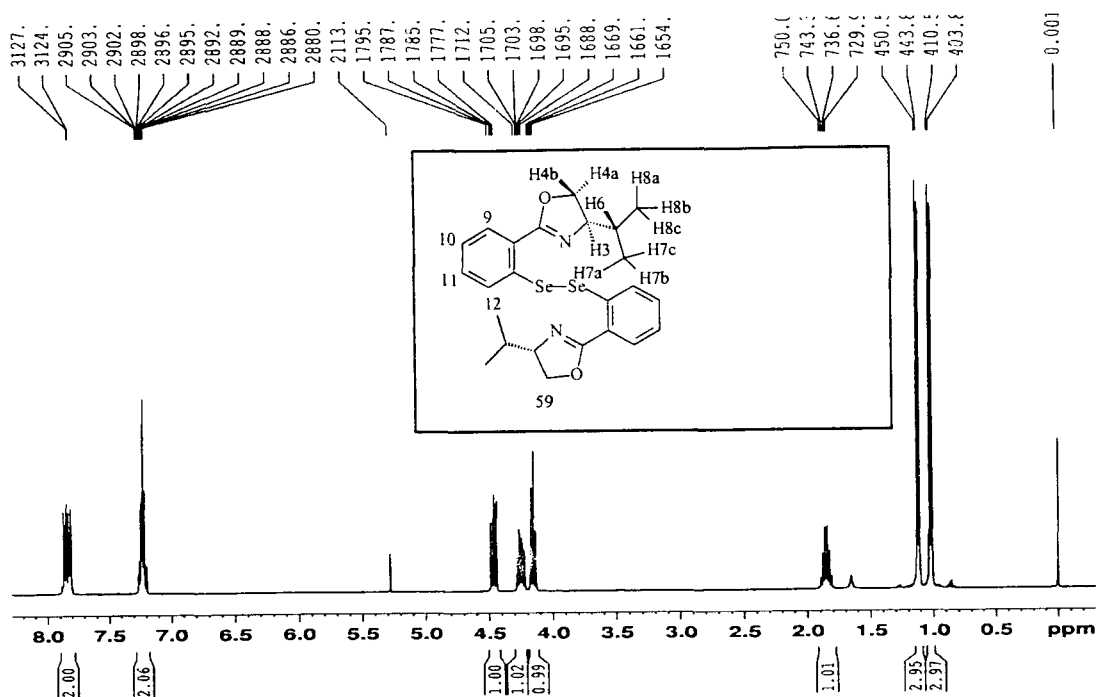


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H do disseleneto (**59**).

No espectro de RMN de ^1H , em δ 1,02 ppm há um dubleto integrado para 3H, H7, da metila, $J^3 = 7,1$ Hz; em δ 1,12 ppm observa-se um dubleto integrado para 3H, H8, da metila, $J^3 = 7,1$ Hz (Figura 45).

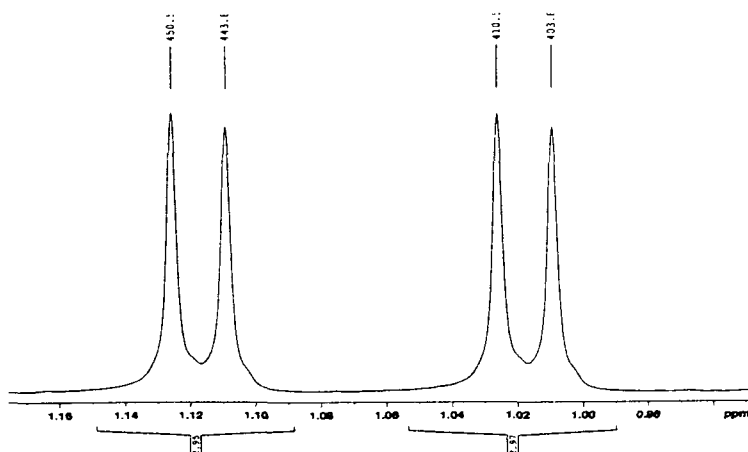


Figura 45. Ampliação das regiões de δ 0,96 ppm a δ 1,34 ppm do espectro de RMN de ^1H do disseleneto (**59**).

De δ 1,77 ppm a δ 1,90 ppm observa-se um hepteto integrado para 1H isopropílico, H6, da ligação CH (Figura 46).

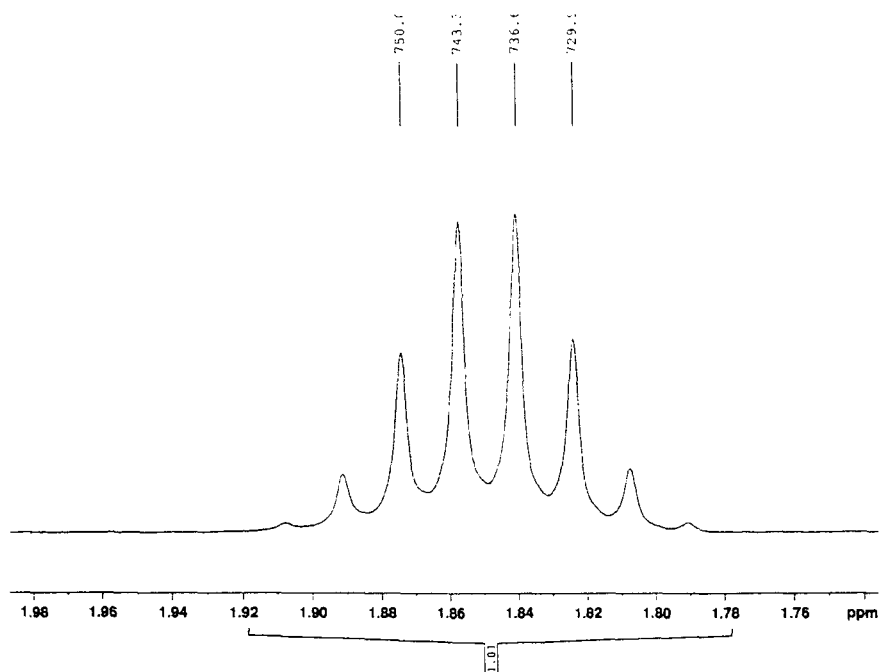


Figura 46. Ampliação da região de δ 1,78 ppm a δ 1,92 ppm do espectro de RMN de ^1H do disseleneto (**59**).

Em δ 4,15 ppm observa-se um triplete integrado para 1H, H4a, da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$; de δ 4,02 ppm a δ 4,28 ppm observa-se um multipletto integrado para 1H, H3, da ligação -CH-N ; em δ 4,47 ppm observa-se um duplo dubleto integrado para 1H, H4b, da ligação $\text{-CH}_2\text{-O}$, $J^3 = 10$ Hz e $J^3 = 8$ Hz (Figura 47)

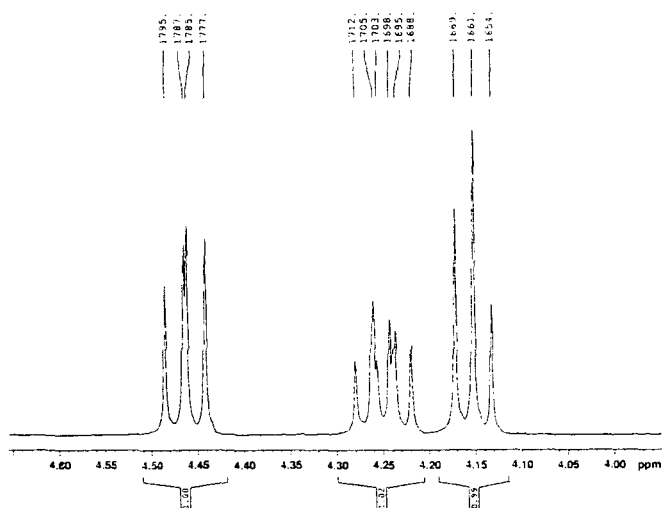


Figura 47. Ampliação dos sinais das regiões de δ 4,15 ppm a δ 4,28 ppm do espectro de RMN de ^1H do disseleneto (**59**).

Em δ 7,18 ppm a δ 7,28 ppm observa-se um multipletto integrado para 2H aromáticos H10 e H11; de δ 7,80 ppm a δ 7,90 ppm observa-se um multipletto integrado para dois 2H aromáticos H11 e H9 (Figura 48).

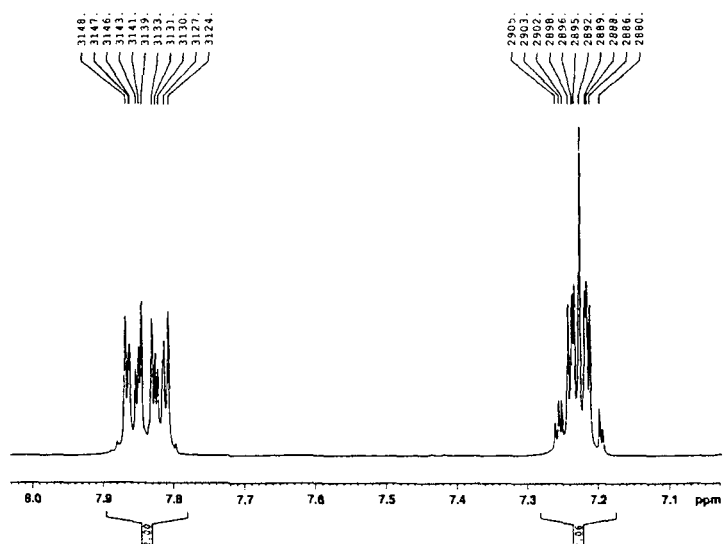


Figura 48. Ampliação da região aromática do espectro de RMN de ^1H do disseleneto (**59**).

O disseleneto (**59**) também foi caracterizado por RMN de ^{13}C (Figura 49).

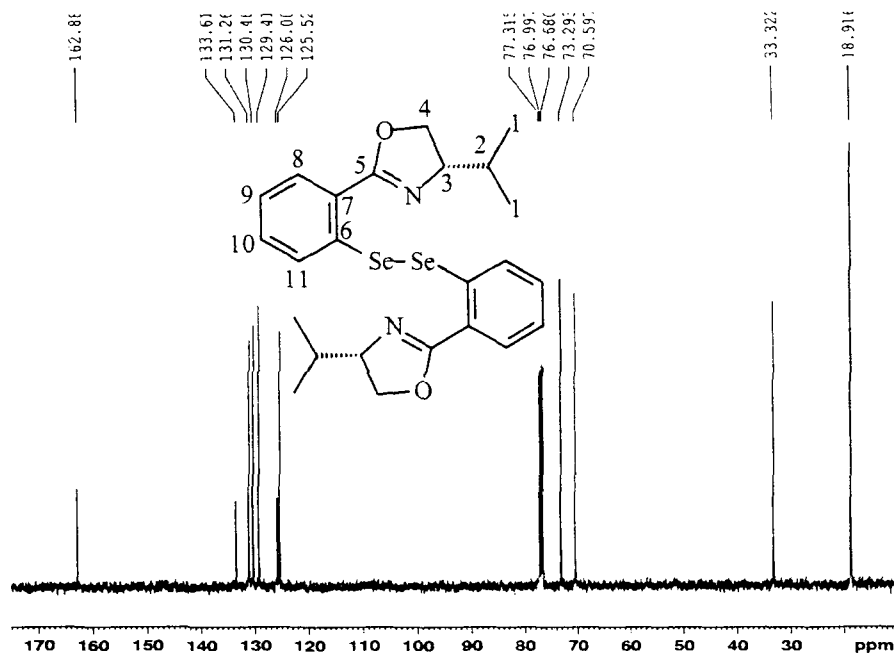


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C do disseleneto (**59**).

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se em δ 18,91 ppm o sinal referente aos carbonos C1 das metilas; em δ 33,32 ppm observa-se o sinal referente aos dois carbonos C2 isopropílicos; em δ 70,59 ppm observa-se o sinal referente aos carbonos C4 ligados a $2\text{CH}_2\text{-O}$; em δ 73,29 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C3 da ligação CH-N ; em δ 125,60 ppm; δ 129,49 ppm; δ 130,54 ppm; e δ 131,34 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C8, C9, C10 e C11 aromáticos; em δ 126,00 ppm e em δ 136,61 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos quaternários C6 e C7; em δ 162,28 ppm observa-se o sinal referente ao carbono quaternário da Oxazolina C5 (Figura 50);.

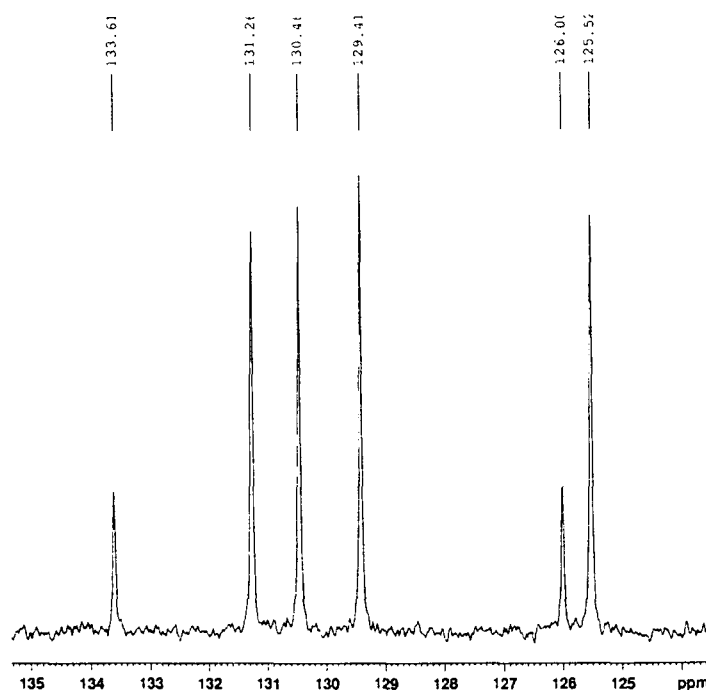


Figura 50. Ampliação das regiões de δ 125,51 ppm a δ 133,61 ppm de RMN de ^{13}C do disseleneto (**59**).

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do disseleneto (**60**) também foi confirmada pela análise do espectro de ^{13}C -DEPT 135. No espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135, em δ 18,97 ppm e δ 19,00 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C1 das metilas; em δ 33,40 ppm; δ 70,67 ppm; δ 73,37 ppm; δ 125,60 ppm; δ 129,49 ppm; δ 130,54 ppm e δ 131,34 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C2, C3, C5, C8, C9, C10 e C11; em δ 70,67 ppm observa-se o sinal referente ao carbono C4 (Figura 50).

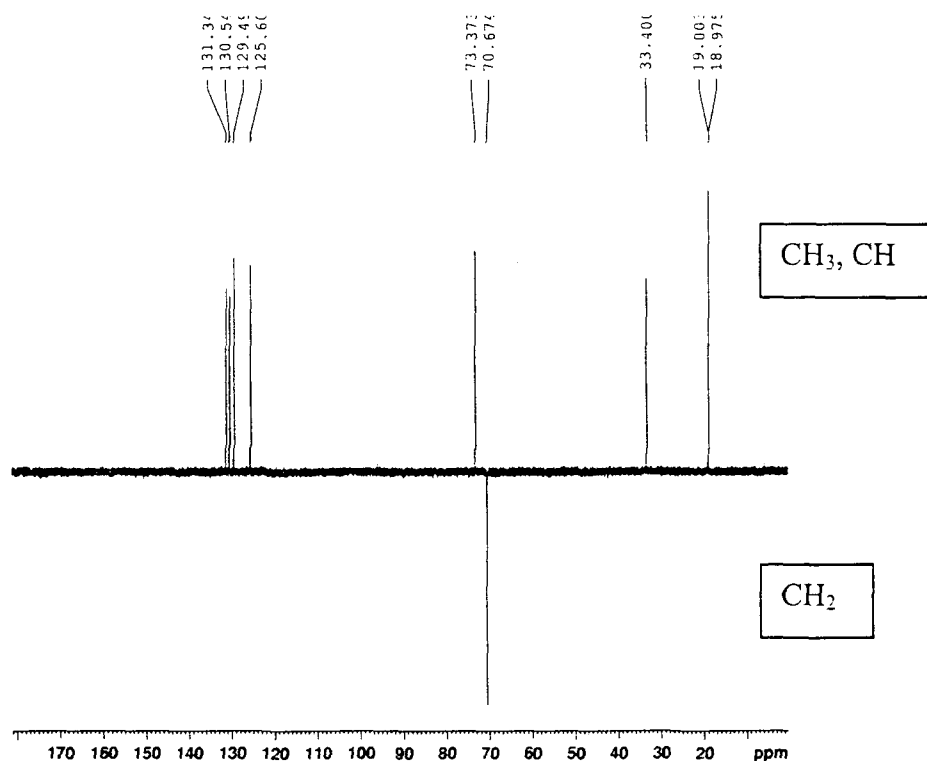
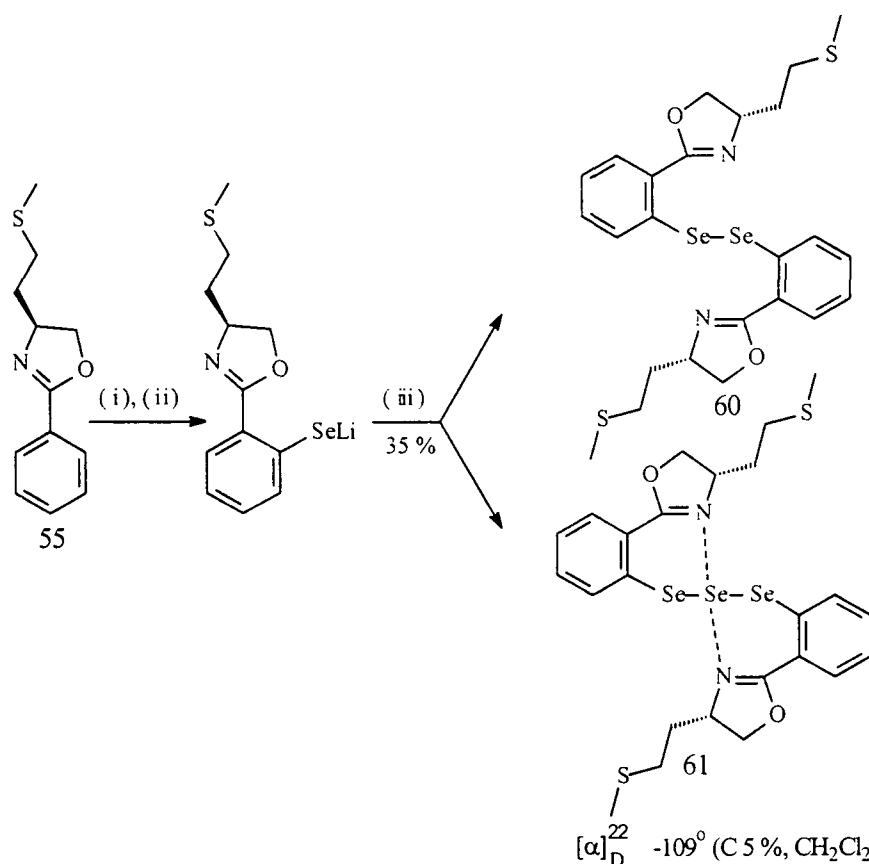


Figura 50. Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° do disseleneto (59).

III.4.3- SÍNTESE DO DISSELENETO (60)

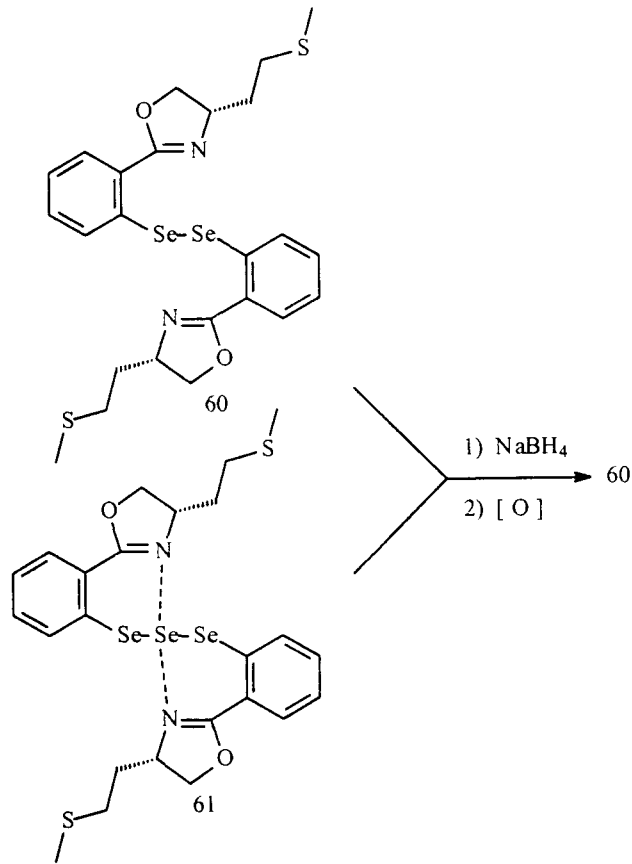
A orto litiação da 4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (55) em éter etílico com *n*-BuLi, seguida pelo tratamento com selênio elementar, produziu uma mistura do disseleneto (60) e de uma outra espécie que se supõe tratar-se de um trisseleneto (61) como mostrado no Esquema 41.



Reagentes e condições: (i) n-BuLi, éter e tólúo, 0 °C, 1 h.; (ii) Se⁰, 0 °C, 2 h.; (iii) O₂, NaHCO₃ (aq. 20 %)

Esquema 41. Rota sintética para a preparação do bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) disseleneto (**60**)

Foram feitas várias tentativas de redução da mistura do disseleneto (**60**) e o trisseleneto (**61**) com NaBH₄ seguida de reoxidação¹⁰⁰ para se obter o disseleneto em forma pura (**60**), mas os resultados não foram satisfatórios, como mostrado no Esquema 42 e no espectro de RMN de ¹H da Figura 51.



Esquema 42. Tentativa de redução da mistura do disseleneto (60) e trisseleneto (61) em disseleneto puro (60).

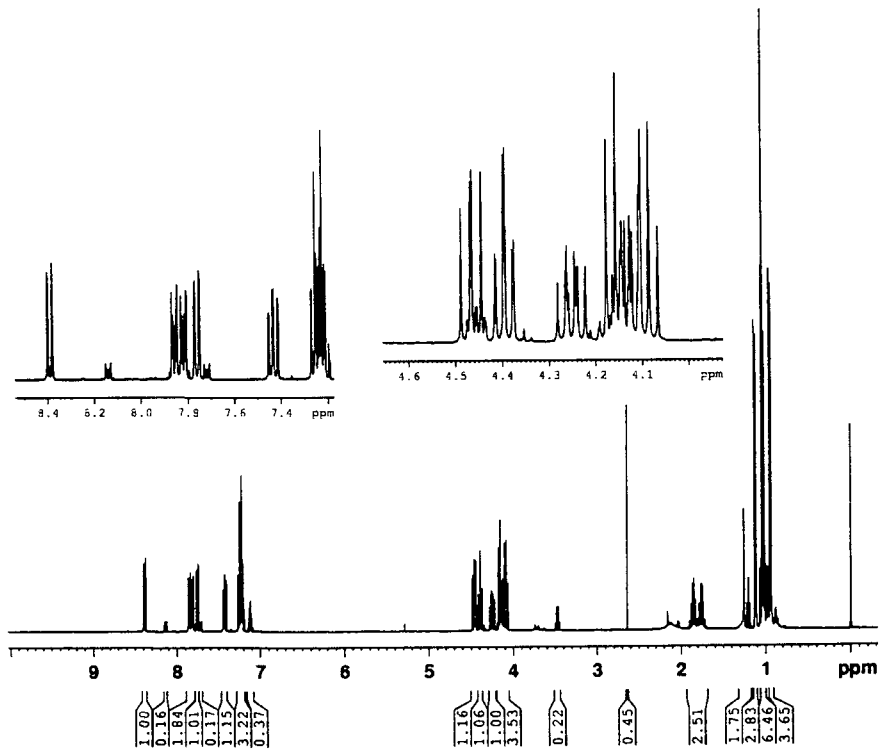
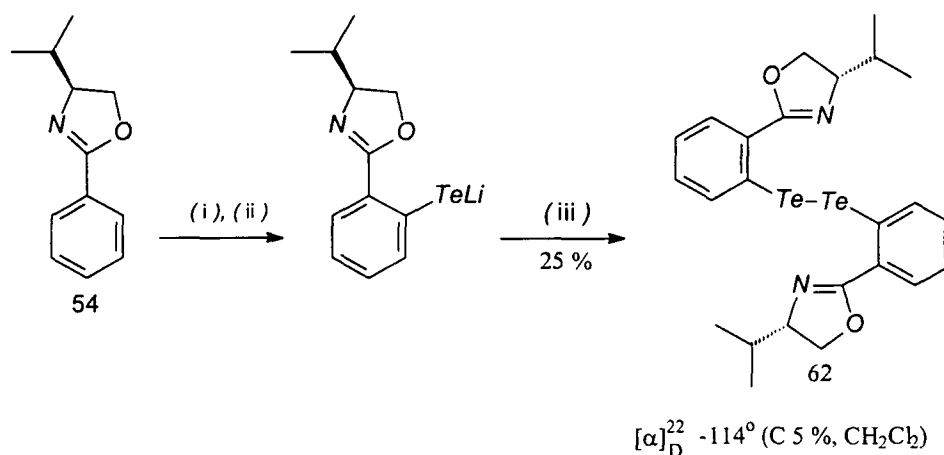


Figura 51. Espectro de RMN de ¹H da mistura do disselto (60) e trisseleneto (61).

III.4.4- SÍNTESE DO DIITELURETO (62)

A comparação entre as reatividades dos disselenetos (59) e (60) de diaril oxazolinas quirais em reações de indução de assimetria com cupratos incentivou a síntese do ditelureto (62). Contudo, surgiram muitas dificuldades na preparação deste composto devido à sua grande sensibilidade à luz e ao ar, além de não ser estável em solução. Por este fato a reação resultou em baixo rendimento químico.

O ditelureto (62) foi preparado por orto-litiação direta da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54) com *n*-BuLi, seguida de reação com telúrio elementar. Nesta reação obteve-se o rendimento químico global de 25% (Esquema 43).



Reagentes e condições: (i) *n*-BuLi, éter, 0 °C, 1,00 h; (ii) Te^0 , 0 °C, 15 min.; (iii) , $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6(\text{aq})$.

Esquema 43. Síntese do ditelureto (62)

O ditelureto (**62**) foi caracterizado por RMN de ^1H (Figura 52).

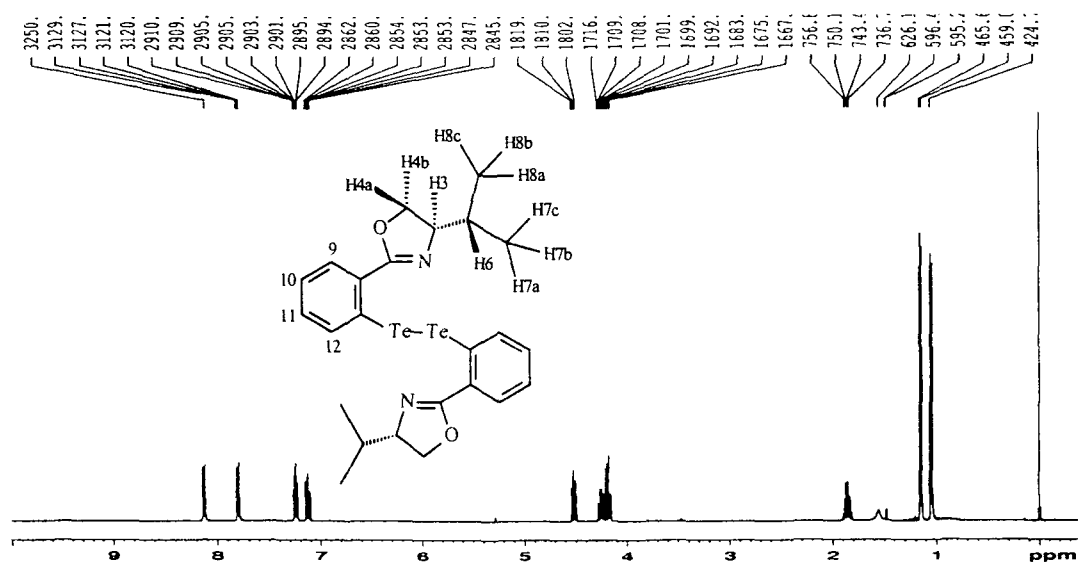


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do ditelureto (**62**)

No espectro de RMN de ^1H observam-se em δ 1,16 ppm e δ 1,95 ppm dois dubletos integrados para 6H, referentes aos sinais dos hidrogênios H7 e H8, das metilas, $J^3 = 7,1$ Hz; em δ 1,87 ppm observa-se um octeto referente ao sinal do hidrogênio H6 da ligação CH-isopropílico (Figura 53).

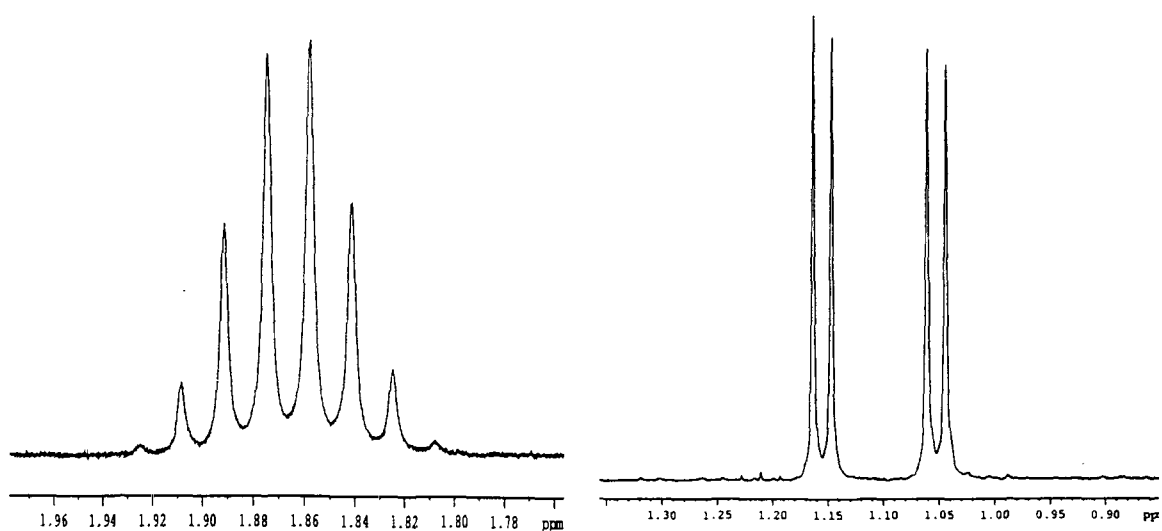


Figura 53. Ampliação dos sinais dos hidrogênios da região alifática do espectro de RMN de ^1H do ditelureto (**62**).

De δ 4,10 ppm a δ 4,30 ppm observa-se um multipletto referente aos sinais dos hidrogênios H3 e H4a das ligações CH₂-O e CH-N; em δ 4,53 ppm observa-se um tripleto referente aos sinais do hidrogênio H4b da ligação CH₂-O (Figura 54)

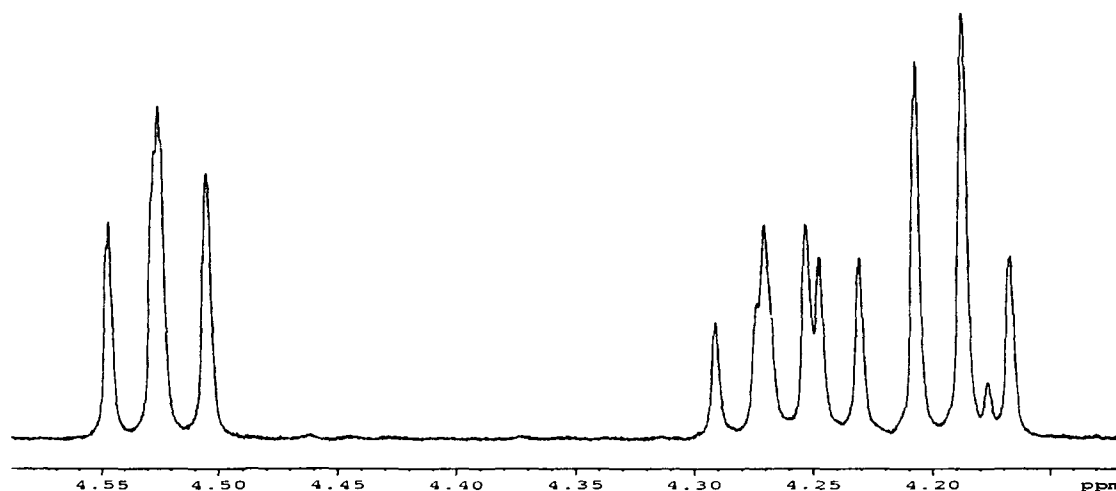


Figura 54. Ampliação dos sinais dos hidrogênios da região de CH-N e CH₂-O RMN de ¹H do espectro de RMN ¹H do ditelureto (**62**).

Em δ 7,13 ppm e δ 7,26 ppm observam-se dois triplo dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios aromáticos, H10 H11; em δ 7,81 ppm e δ 8,20 ppm observam-se dois duplos dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios aromáticos *orto* ao telúrio e a oxazolina, H11 e H12 (Figura 55).

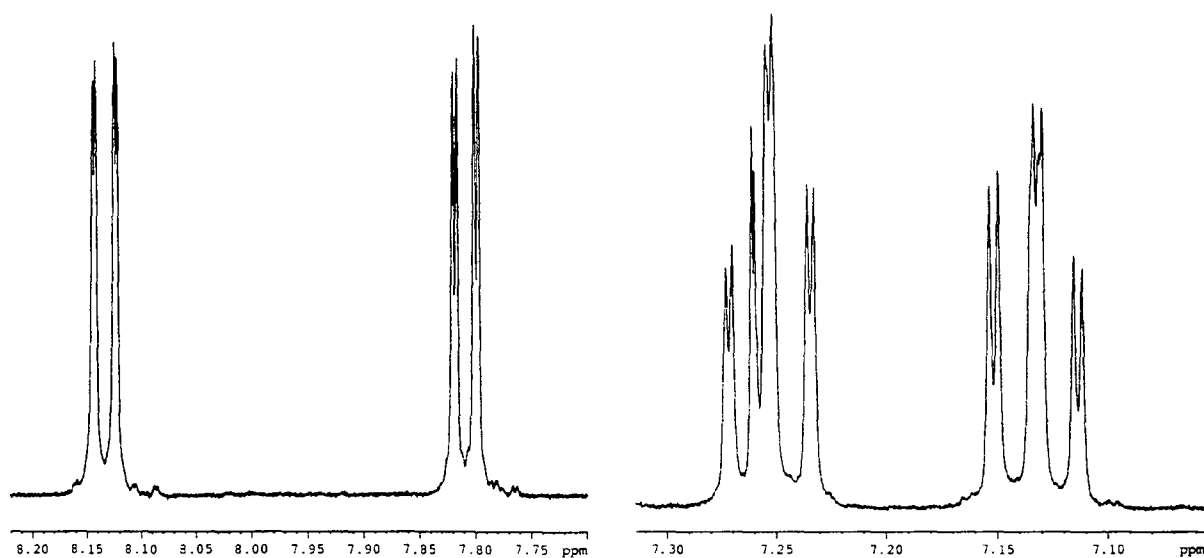


Figura 55. Ampliação dos sinais dos hidrogênios da região aromática do espectro de RMN de ^1H do ditelureto (62).

O ditelureto (62) também foi caracterizado por RMN ^{13}C . (Figura 56).

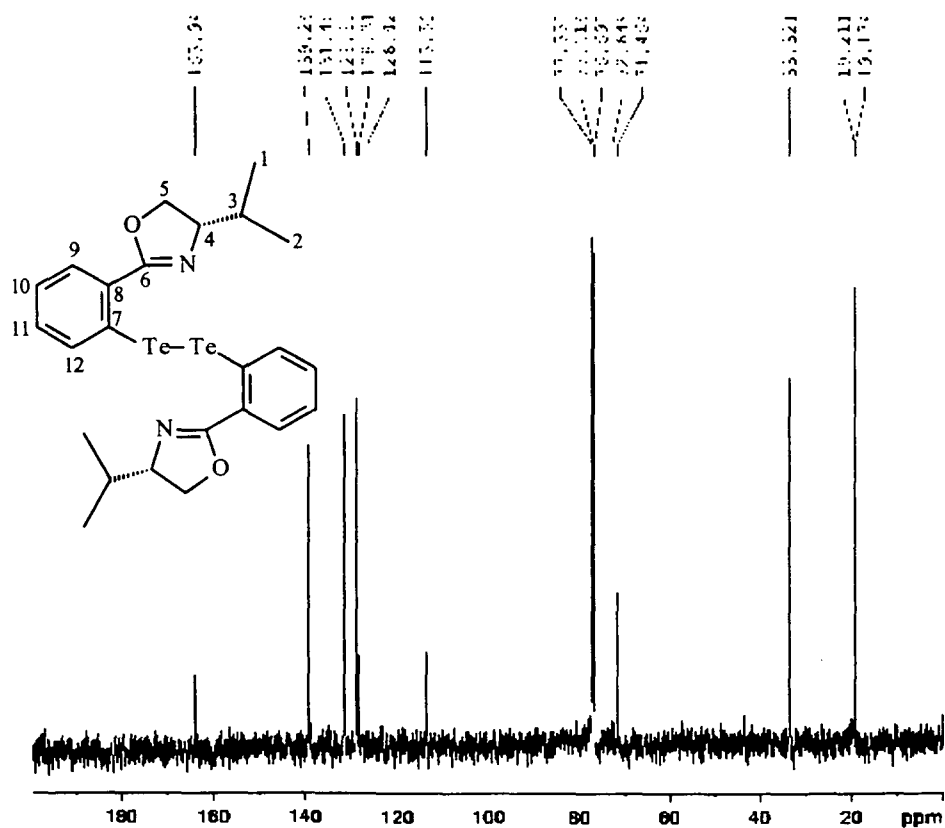


Figura 56 Espectro de RMN ^{13}C do ditelureto (62)

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se em δ 19,17 ppm e δ 19,21 ppm os sinais referentes aos carbonos C1 e C2 das metilas; em δ 33,32 ppm o sinal referente aos carbonos isopropílicos C3 dos grupamentos 2CH; em δ 76,09 ppm observa-se o sinal referente aos carbonos C5 da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$; em δ 127,00 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático quaternário C8 ligado ao anel oxazolinico; em δ 126,42 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C4 da ligação CH-N ; em δ 128,85 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático C12 *orto*-ao Te; em δ 131,45 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático C11 *meta*- ao Te e *para*- ao anel oxazolinico; em δ 130,54 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático C10 *para*- ao Te e *meta*- ao anel oxazolinico; em δ 131,18 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático C9 *orto*- ao anel oxazolinico e *meta*- ao Te; em δ 139,24 ppm observa-se o sinal referente ao carbono aromático quaternário C7 ligado ao Te; em δ 163,01 ppm observa-se o sinal do carbono quaternário C6 da Oxazolina.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do ditelureto também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -PENDANT (Figura 57). O espectro de RMN de ^{13}C -Pendant do ditelureto (**62**) forneceu os seguintes dados (δ em ppm): em δ 19,17 ppm e δ 19,21 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos C1 e C2 das metilas; em δ 33,32 ppm; δ 72,64 ppm; δ 126,42 ppm; δ 128,85 ppm; e δ 131,45 ppm; observam-se os sinais referentes aos carbonos C3, C4, C9, C10, C11, e C12, dos grupamentos CH; em δ 72,64 ppm observa-se o sinal do carbono referente ao carbono do grupamento CH_2 ; em δ 116,00 ppm observa-se o sinal referente ao carbono

aromático quaternário C7 ligado ao telúrio; em δ 139,24 ppm observa-se o sinal referente do aromático quaternário C8 ligado ao anel oxazolinico; em δ 163,01 ppm observa-se o sinal referente ao carbono quaternário oxazolinico C6.

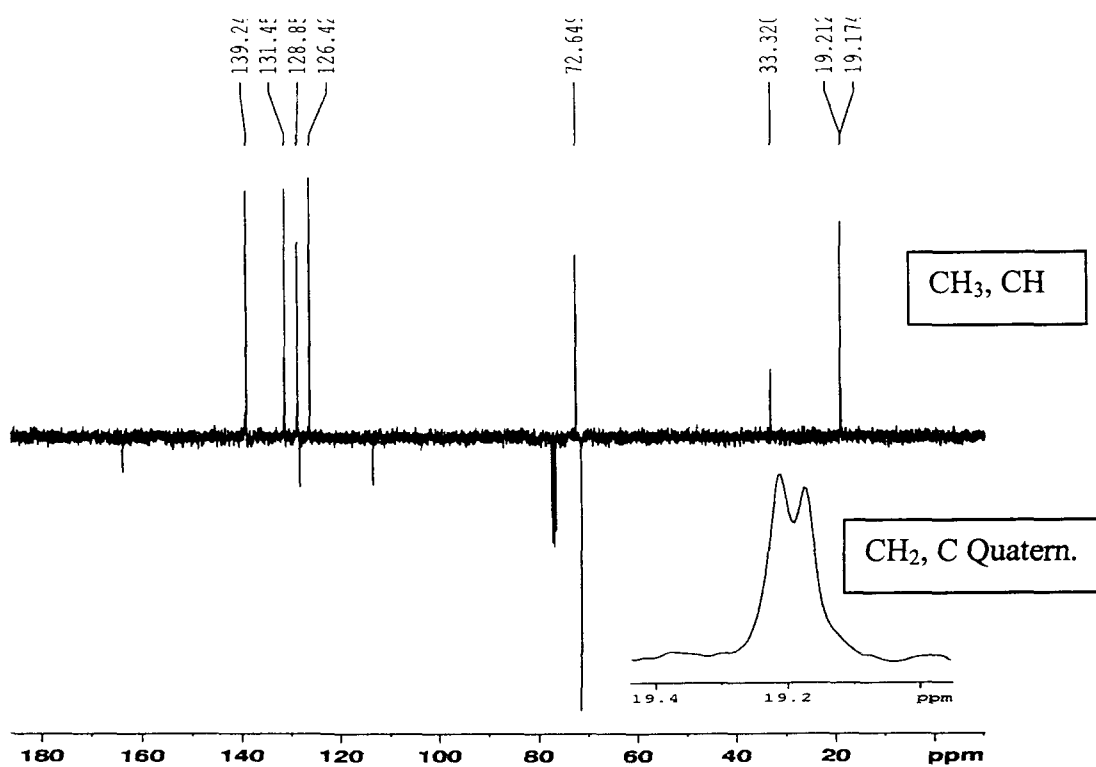
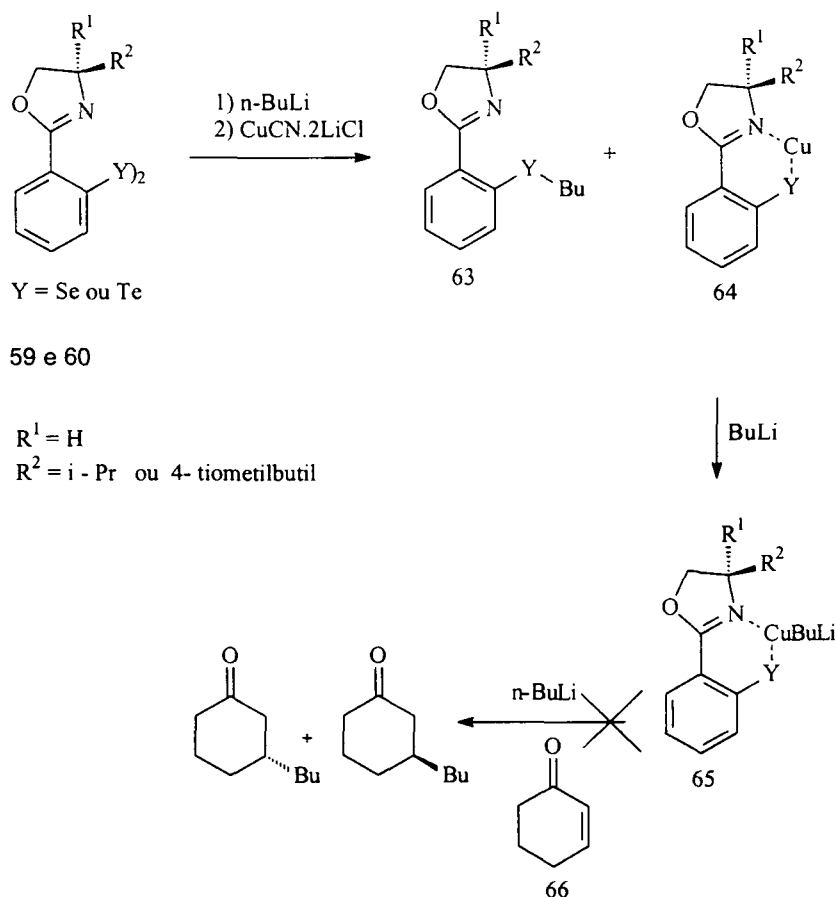


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C-Pendant do ditelureto (62)

III.5.1-PREPARAÇÃO DE CUPRATOS A PARTIR DE DISSELENETOS OXAZOLÍNICOS QUIRAIS

Com a síntese dos disselenetos e diteluretos de diaril-oxazolininas quirais pretendia-se aplicar estes compostos na formação simultânea de cupratos (**64**) e auxiliares quirais (**63**) no meio reacional como mostrado no Esquema 44.

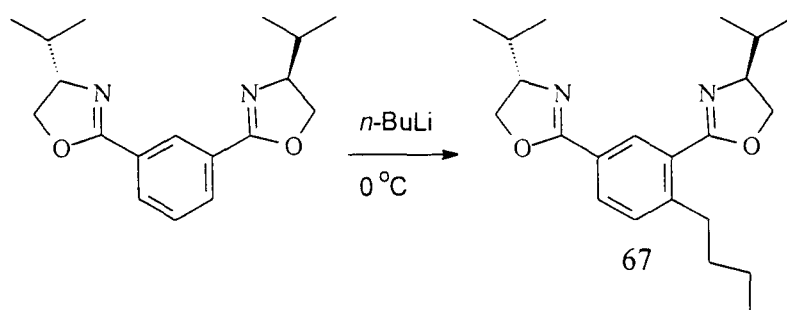


Esquema 44. Formação simultânea, no meio reacional, de organocuprato (**63**) e auxiliar quiral (**64**).

Foram realizadas várias tentativas, neste sentido, porém os resultados não foram os esperados. Os produtos de adição foram obtidos em baixo rendimento e os excessos enantioméricos não puderam ser determinados.

III.5.2.-PREPARAÇÃO DE CUPRATOS DAS BIS-(2-FENILOXAZOLINAS) QUIRAIS GERADOS 'IN SITU'

Com o intuito de preparar cupratos das oxazolinias quirais *'in situ'*, tentou-se gerar o ânion das bis-(2-feniloxazolinias) quirais (**57**) e (**58**) pela adição de *n*-BuLi em hexano (2,48 mol/L) (1 equivalente) à 0 °C em solução 0,4 mol/L das bis-(2-feniloxazolinias) em THF por 30 minutos. Esta solução foi adicionada a uma suspensão de CuCN.2LiCl (1/2 equivalente com relação à oxazolina) em THF. Isto resultou numa solução de coloração amarela. A adição da 2-cicloexenona (**66**) à solução, 5 minutos após a adição do ânion ao sal de cobre (I), produziu um composto de difícil caracterização e purificação. Nesta reação, com dois substituintes oxazolínicos no anel aromático, a reação com *n*-BuLi favoreceu o produto de adição nucleofílica ao anel aromático (**67**) como mostrado no Esquema 45.,



Esquema 45. Reação de adição nucleofílica do *n*-BuLi ao anel aromático.

O composto (**67**) foi caracterizado por RMN de ¹H. No espectro de RMN observam-se sinais referentes aos hidrogênios não equivalentes quimicamente da região aromática numa relação de integração de 1:1:1, indicando a ausência

de um dos quatro hidrogênios no anel aromático, o que reforça a afirmação anterior (Figura 58).

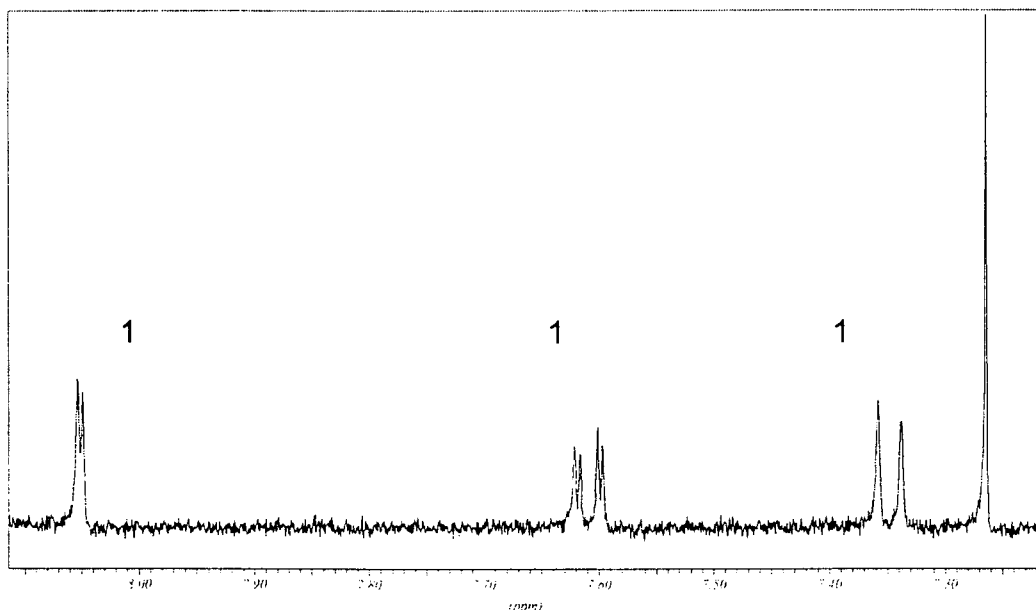
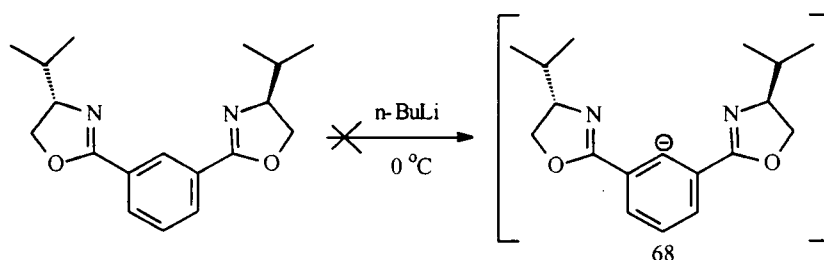


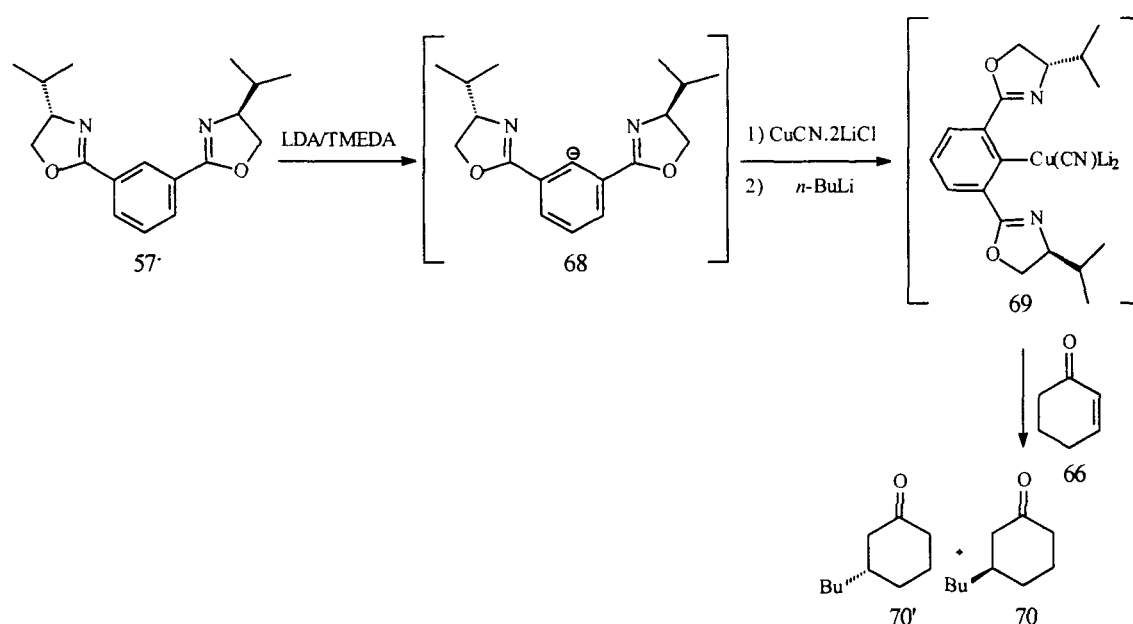
Figura 58. Espectro de RMN de ^1H do produto de adição nucleofílica de $n\text{-BuLi}$ ao anel aromático

Este comportamento não estava previsto, porquanto, o que se esperava, era que com dois substituintes oxazolínicos no anel aromático, como grupos retiradores de elétrons, fosse favorecida a formação do ânion bis-(2-feniloxazolínico) na posição *orto*- (**68**) com relação aos dois anéis oxazolínicos, como mostrado no Esquema 46.



Esquema 46. Formação do ânion bis-(2-feniloxazolínico) (**68**) na posição *orto*- com relação aos dois anéis oxazolínicos.

Este objetivo só foi atingido quando o *n*-BuLi (base nucleofílica) foi substituído por diisopropilamido de lítio (LDA) em *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina (TMEDA) que é uma base menos nucleofílica, à temperatura de 0 °C. Desta reação resultou uma solução púrpura do ânion bis-(2-feniloxazolinico). Esta solução, ao ser submetida à reação com uma solução de CuCN.2LiCl em THF, à -78 °C, comprovou-se a formação do intermediário esperado. Este foi tratado em seguida de adição com *n*-BuLi, à mesma temperatura, e submetida à reação com 2-cicloexen-1-ona, formou o composto que foi evidenciado pelo produto de adição 1,4 de butila a enona, como mostrado no Esquema 47.



Esquema 47. Preparação de cupratos a partir de bis-oxazolininas.

Após adição de água ao ânion (68), o produto obtido foi caracterizado por RMN de ^1H em cujo espectro observam-se os sinais referentes aos hidrogênios da região aromática integrando 1:2:1, mostrando dois hidrogênios

no anel aromático quimicamente equivalentes, o que comprova a regeneração do composto de partida (57) (Figura 59).

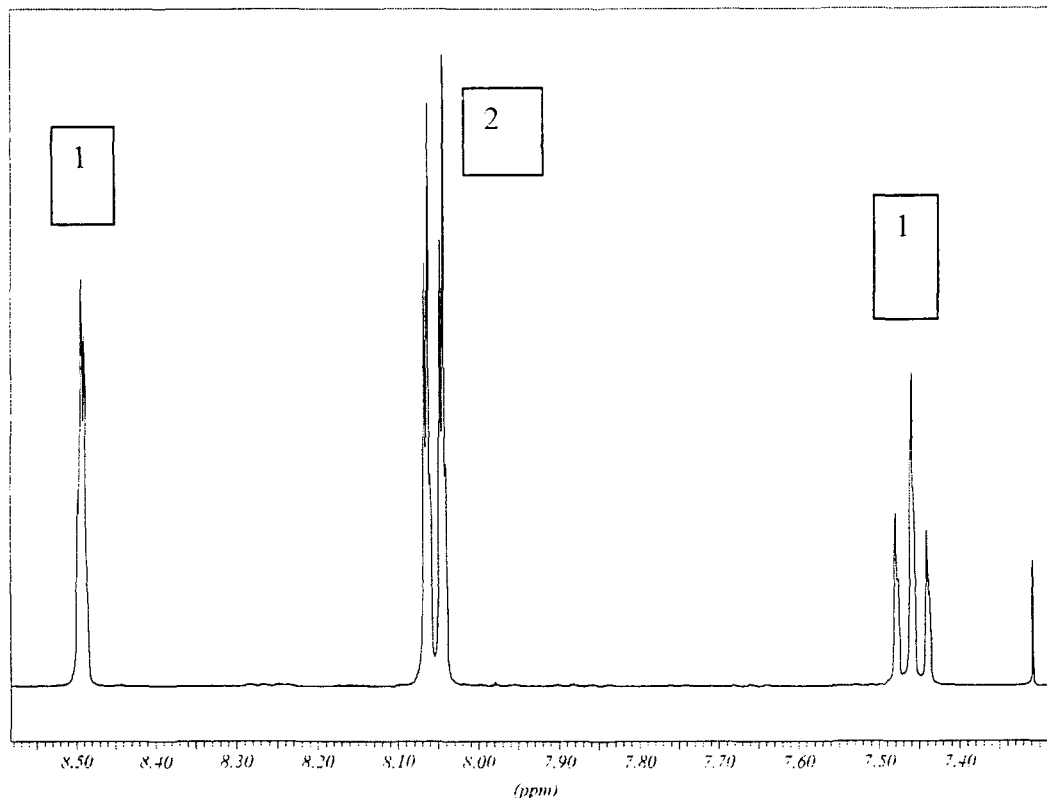
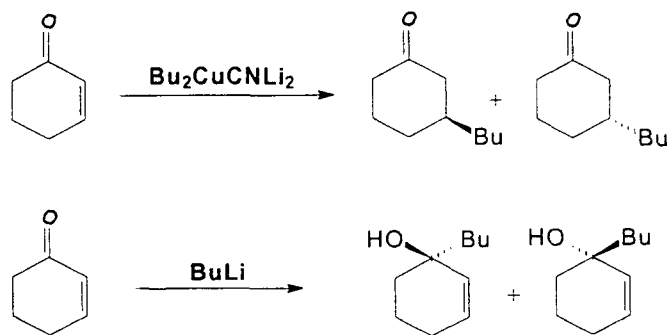


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H do intermediário bis-(2-feniloxazolinico) (69).

III.5.3- ANÁLISE DOS PRODUTOS DE ADIÇÃO 1,4 DE *n*-BUTILA À 2-CICLOEXEN-1-ONA

Primeiramente foram determinadas as condições de separação dos produtos de adição 1,2- e 1,4- do grupamento butila à 2-cicloexen-1-ona. Para isto foram obtidos os produtos de adição a partir da reação de 2-cicloexen-1-ona com *n*-butil-lítio e com cianocuprato de *n*-butila, respectivamente (Esquema 48).



Esquema 48. Produtos de adição 1,2- e 1,4- de butila à 2-cicloexen-1-ona.

A tentativa de separação direta dos enantiômeros formados por cromatografia quiral só foi possível para os álcoois formados da adição 1,2- do grupamento *n*-butila à 2-cicloexen-1-ona, como mostrado na Figura 60.

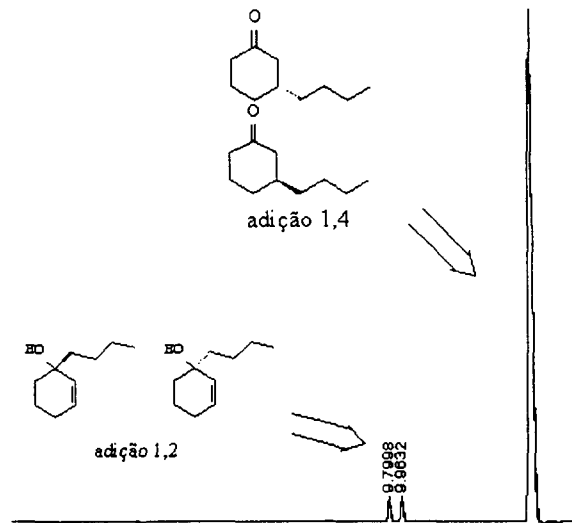


Figura 60. Cromatograma (coluna quiral- β -ciclodextrina) da co-injeção dos produtos de adição (1,2- e 1,4-) à 2-cicloexen-1-ona.

A separação dos enantiômeros obtidos da reação de adição 1,4-, por cromatografia quiral (β -ciclodextrina) foi possível pelo método de redução. Esta metodologia envolve a redução com hidreto de lítio e alumínio das cetonas obtidas da reação da 2-cicloexen-1-ona com cianocuprato de *n*-butila como mostrado na Figura 61 e respectivo cromatograma na Figura 62.

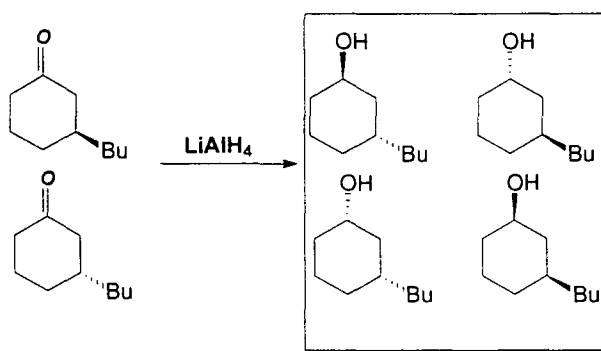


Figura 61. Separação dos enantiômeros por cromatografia quiral (β -ciclodextrina).

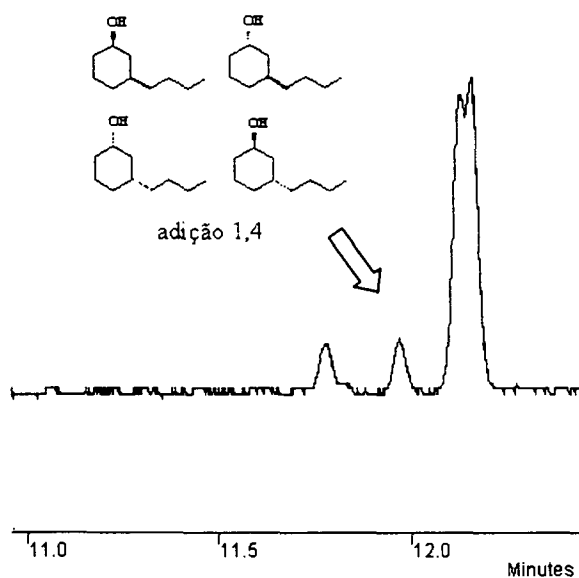
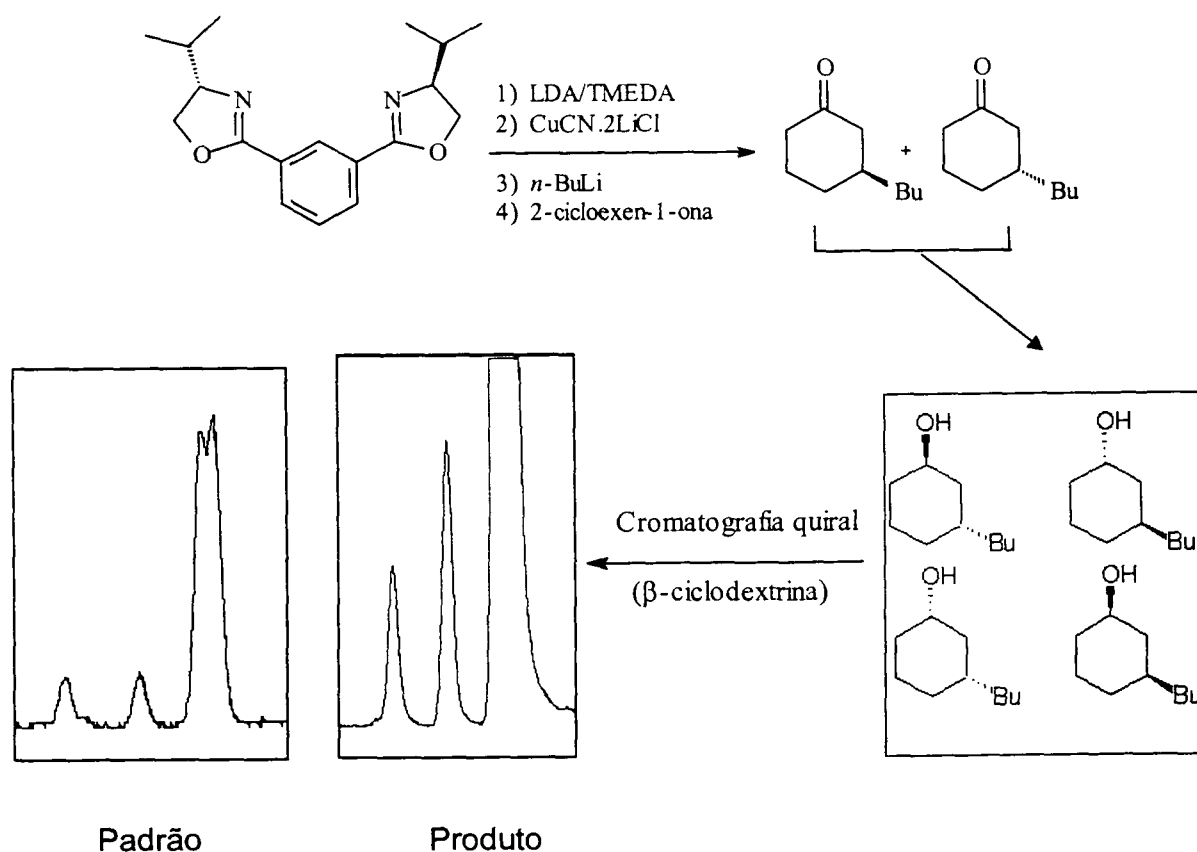


Figura 62. Cromatograma de uma mistura racêmica.

Como é observado no cromatograma da Figura 62, apesar da formação de dois pares de enantiômeros, foi possível separar com boa resolução um destes pares.

Por este método, foi possível determinar os excessos enantioméricos obtidos nas reações empregando as bis-(2-feniloxazolinis) quirais em diferentes condições de reação (Esquema 49).

Os resultados obtidos após análise dos produtos de adição 1,4- seguido de redução das cetonas da reação da 2-cicloexen-1-ona e cianocuprato de *n*-butila com hidreto de lítio e alumínio estão descritos, na Tabela 11.



Esquema 49. Excessos enantioméricos por cromatografia quiral empregando bis-oxazolinis quirais em diferentes condições de reação

Tabela 11. Resultados obtidos após análise dos produtos de adição 1,4- seguido de redução com LiAlH₄.

Cu	solvente	R	T(°C)	CG rend(%)	ee (%)
CuCN	THF	-CH(CH ₃) ₂	-78	> 95	27
CuCN	THF	-CH(CH ₃) ₂	0	100	28
CuBr	THF	-CH(CH ₃) ₂	0	100	18
CuCN	THF	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	-78	> 95	< 1
CuCN	THF	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	0	100	13

A análise dos dados da Tabela 9 revelam que, para o caso da bis-(2-feniloxazolina) com o substituinte R=CH(CH₃)₂ os excessos enantioméricos dos produtos de adição 1,4- do grupamento *n*-butila à 2-cicloexen-1-ona foram próximos à baixa e à alta temperatura. Para a bis-(2-feniloxazolina) com o substituinte R=CH₂CH₂SCH₃ os melhores resultados em excessos enantioméricos dos produtos de adição 1,4- do grupamento *n*-butila à 2-cicloexen-1-ona foram obtidos à temperatura de 0 °C. Apesar dos excessos enantioméricos terem sido baixos, trabalhar a temperaturas mais altas foi mais vantajoso para a 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) do que para a 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) uma vez que não se fez necessária a utilização de equipamentos específicos ou agentes de refrigeração mais caros.

III.6- SÍNTESE DOS COMPLEXOS MONOMÉRICOS SELENOLATO E TIOLATO DE ZINCO

III.6.1-ASPETOS GERAIS

Avanços recentes na área da química dos organocalcogenolatos têm sido impulsionados pelas potenciais aplicações destes compostos na síntese orgânica moderna, como ligantes químicos e bioquímicos¹⁰¹. A síntese assimétrica usando compostos organocalcogenolatos é de interesse corrente e apresenta-se como uma nova tendência no campo da química organometálica^{102,103}.

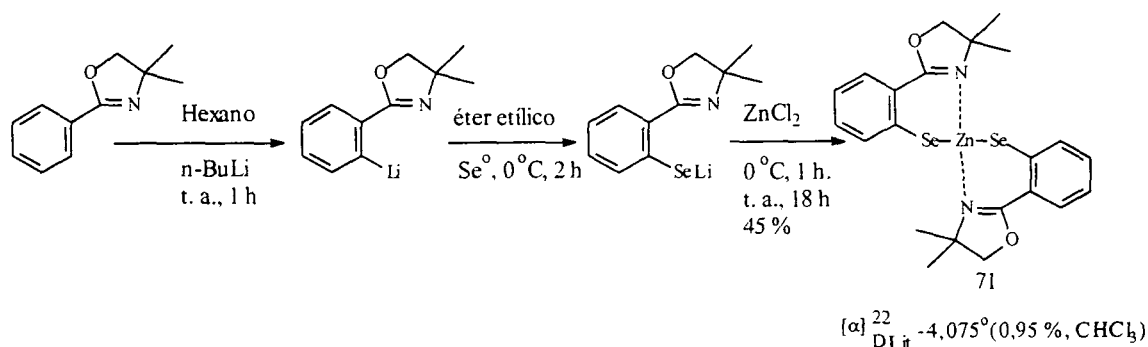
Muita atenção também tem sido dedicada à síntese de compostos organosselênio e telúrio pelas potencialidades que apresentam de poderem ser usados como imitadores de enzimas e como agentes quimioterapêuticos¹⁰⁴.

III.6.2– SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4,4-DIMETIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSELENETO DE ZINCO $\{Zn[Se(Ox)]_2\}$ (71)

MÉTODO A (DESCRITO NA LITERATURA¹⁰⁵)

O composto litiado, OxLi, sob a forma de precipitado branco denso, foi obtido da reação de *orto*-metalação da 4,4-dimetil-2-feniloxazolina em hexano seco com *n*-BuLi, à temperatura ambiente. Os sub-produtos restantes, que permaneceram em solução, foram removidos com uma seringa e o precipitado dissolvido em éter etílico, adicionando-se, em seguida, o selênio elementar, à 0

°C. Da reação entre OxSe^-Li^+ e ZnCl_2 anidro, numa relação estequiométrica 2:1, resultou um produto, formado depois de 1 hora à 0 °C e 18 horas à temperatura ambiente, como um sólido amarelo, que foi recristalizado em solução de clorofórmio e hexano (1:1), dando cristais amarelos do complexo monomérico de zinco (**71**) com um rendimento global de 45% (Esquema 50).



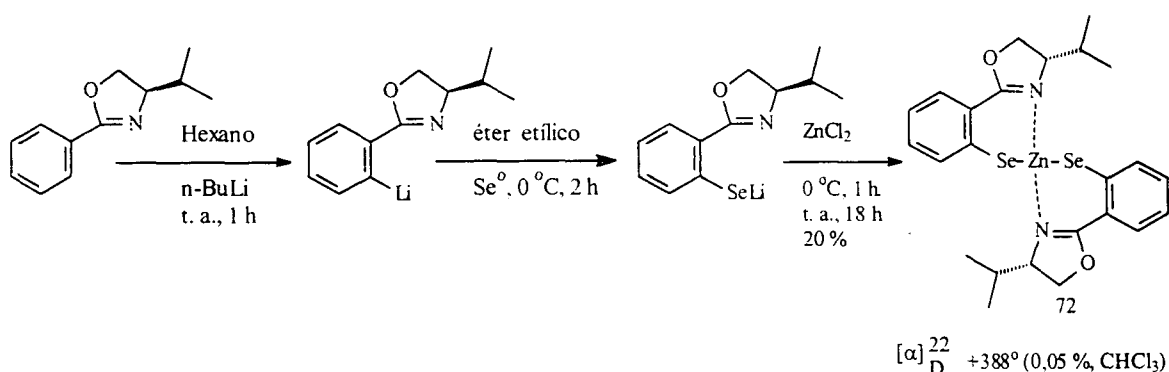
Esquema 50. Síntese do complexo de bis-[2-(4,4-dimetil-2-feniloxazolona)] disseleneto de zinco (**71**).

Quanto à reação descrita acima, foi testada em nosso laboratório e o complexo de zinco foi obtido. Durante a análise deste produto verificou-se que apesar dos dados de RMN ^1H serem exatamente idênticos aos dados da literatura, os dados de RMN de ^{13}C apresentaram menos sinais que o reportado. Não se obteve sucesso na tentativa de isolar os dois tipos de cristais (agulha e em cubo) descritos.

III.6.3- SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)]DISSELENETO DE ZINCO $\{(\text{Zn}[\text{Se}(\text{Ox})]_2)$ (**72**)

A mesma metodologia foi empregada para a síntese do bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolona)]disseleneto de zinco (**72**). O problema consistiu no

precipitado formado, produto litiado da reação do *n*-BuLi com (*S*)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) em hexano seco, não decantar facilmente, dificultando a remoção dos sub-produtos em solução com seringa sem afetar parte do precipitado. Neste experimento, o rendimento obtido foi de apenas 20% (Esquema 51).



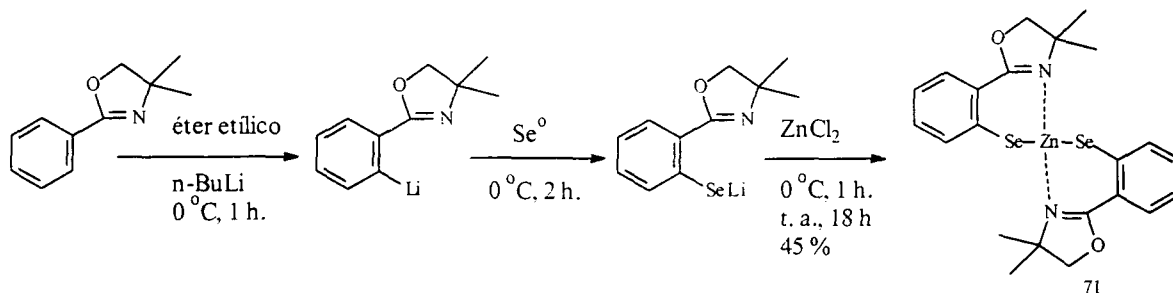
Esquema 51. Síntese do complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco (**72**) pelo método A.

III.6.4– SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4,4-DIMETIL-2-FENILOXAZOLINA)]DISSELENETO DE ZINCO (**71**)

MÉTODO B (DESENVOLVIDO EM NOSSO LABORATÓRIO)

Para minimizar o problema observado na remoção do sobrenadante, o produto litiado resultante do tratamento da (*S*)-4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**) com *n*-BuLi, testou-se uma outra metodologia que consistiu na geração do ânion oxazolínico diretamente em éter etílico, à 0 °C. Este novo método foi experimentado primeiramente com a oxazolina racêmica 4,4-dimetil-2-

feniloxazolina, mostrando-se eficiente por ter dado um rendimento químico de 45%, igual ao descrito na literatura (Esquema 52).

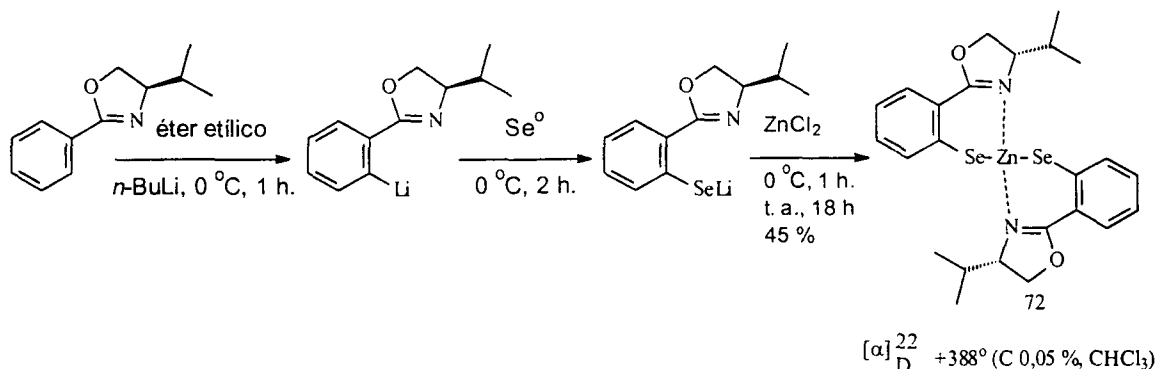


Esquema 52. Síntese do complexo de bis-[2-(4,4- dimetil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco (71) pelo método B.

III.6.5- SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)]DISSELENETO DE ZINCO (72)

Tendo em conta os resultados obtidos com o novo método na síntese do complexo de bis-[2-(4,4-dimetil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco (71), pelo método B, foi sintetizado o complexo quiral bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco (72) empregando mesmo procedimento. O arenoselenolato de lítio, OxSe^-Li^+ , foi facilmente formado por orto-litiação direta da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54) em éter etílico com *n*-BuLi, à 0 °C, seguindo-se a adição de selênio elementar à mesma temperatura. Da reação entre 2:1 OxSe^-Li^+ e ZnCl_2 anidro, numa relação estequiométrica de 2:1, resultou um produto, formado depois de 1 hora à 0 °C e 18 horas à temperatura ambiente como um sólido amarelo, como um sólido amarelo, que foi recristalizado em solução de clorofórmio e hexano (1:1), dando cristais amarelos do complexo monomérico de zinco bis-[2-(3-isopropil-2-

feniloxazolina)]disseleneto de zinco (**72**), com rendimento de 45 % e $[\alpha]_D^{22} +388^\circ$ (C 0,05 %, CHCl_3) (Esquema 51).



Esquema 51. Síntese do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto (**72**).

O complexo (**72**) foi caracterizado por RMN de ^1H , cujo espectro é mostrado na Figura 64.

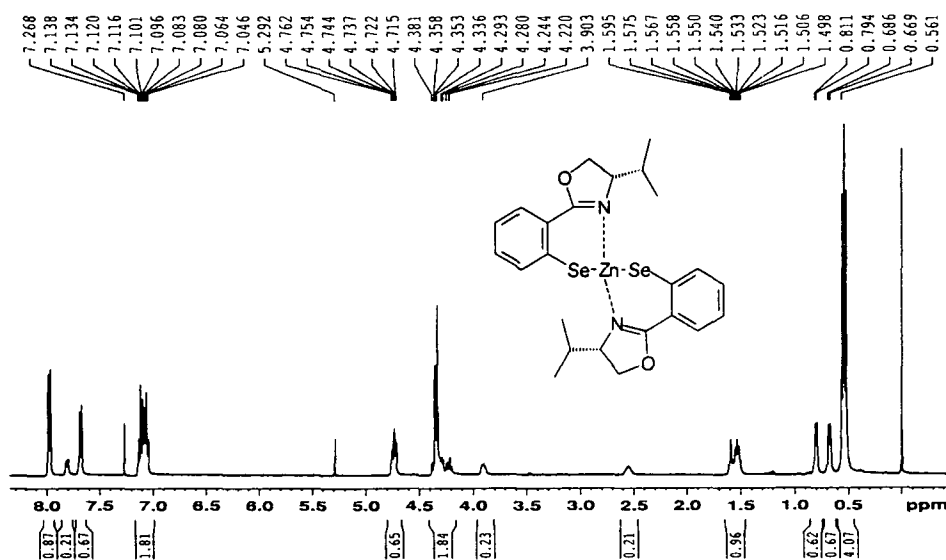


Figura 64 Espectro de RMN de ^1H de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto (**72**).

Os espectros de RMN de ^1H e ^{77}Se em CDCl_3 foram estudados pormenorizadamente para investigar o comportamento do complexo (**72**) em solução. O espectro de RMN de ^1H deste complexo, à temperatura ambiente, apresentou, a princípio, sinais referentes a dois compostos distintos numa

proporção de aproximadamente 3:1, como pode ser verificado no espectro da Figura 65.

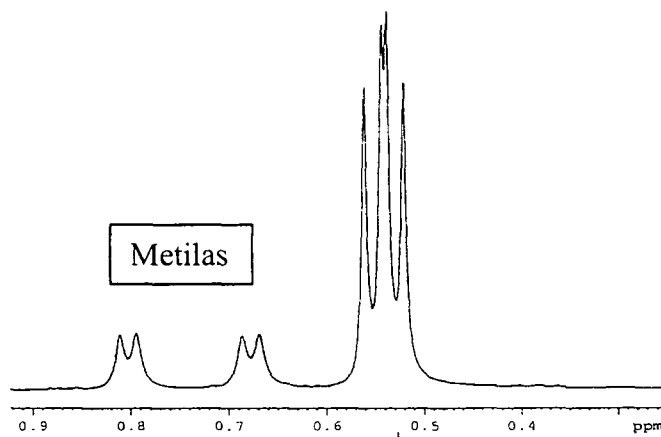


Figura 65. Ampliação dos sinais dos hidrogênios das metilas do espectro de RMN de ^1H do complexo (72).

Neste espectro de RMN de ^1H é observada a duplicidade de sinais referentes aos hidrogênios das metilas em δ 0,68 ppm e δ 0,80 ppm, onde pelas integrais, foi possível determinar a proporção de 3:1.

Em δ 3,9 ppm e δ 4,75 ppm é observada a duplicidade dos sinais referentes aos hidrogênios da ligação CH-N, onde pelas integrais também foi possível determinar a proporção de 3:1 (Figura 66).

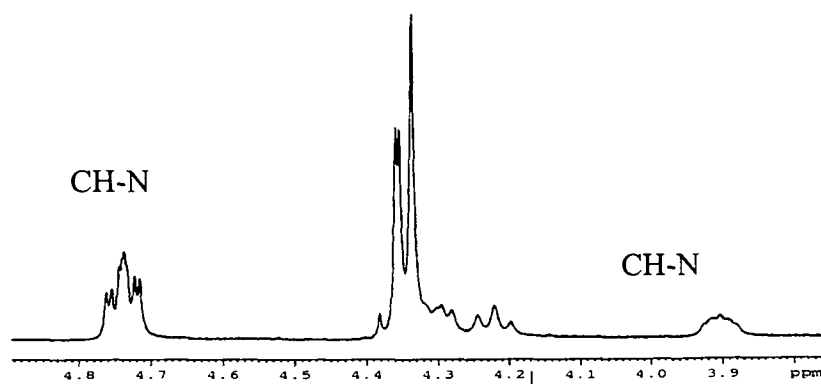


Figura 66. Ampliação dos sinais dos hidrogênios do espectro de RMN de ^1H na faixa de δ 3,9 ppm a δ 4,8 ppm do complexo (72).

Foi igualmente observada a duplicidade de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos no espectro de RMN de ^1H em δ 7,25 ppm, onde pelas integrais, foi possível determinar a proporção de 3:1 (Figura 67).

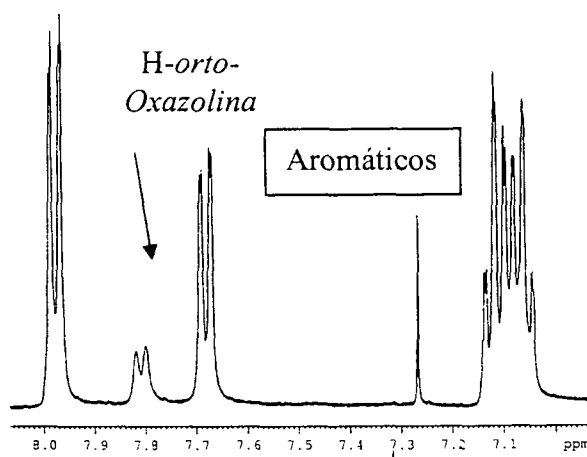


Figura 67. Ampliação dos sinais dos hidrogênios aromáticos do espectro de RMN de ^1H do complexo (72).

Também através de análises do espectro de RMN e 2D do ^{77}Se , observam-se dois singletos referentes ao ^{77}Se em δ -6,65 ppm e em δ 26,0 ppm, onde a integração dos mesmos forneceu uma proporção de aproximadamente 3:1, sendo coerente com os dados do espectro de RMN de ^1H anteriormente descritos. (Figuras 68 e 69)

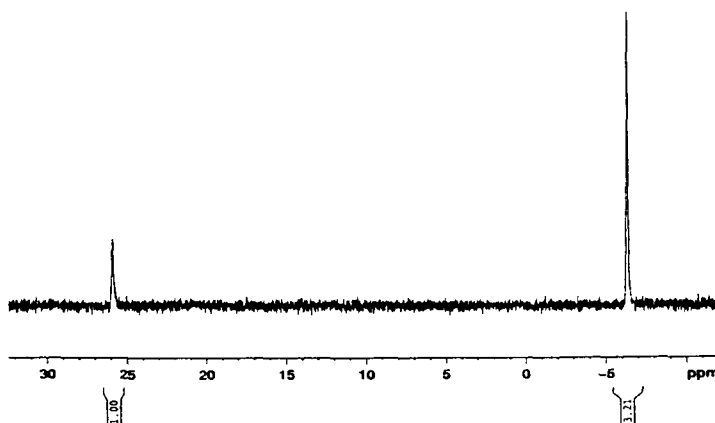
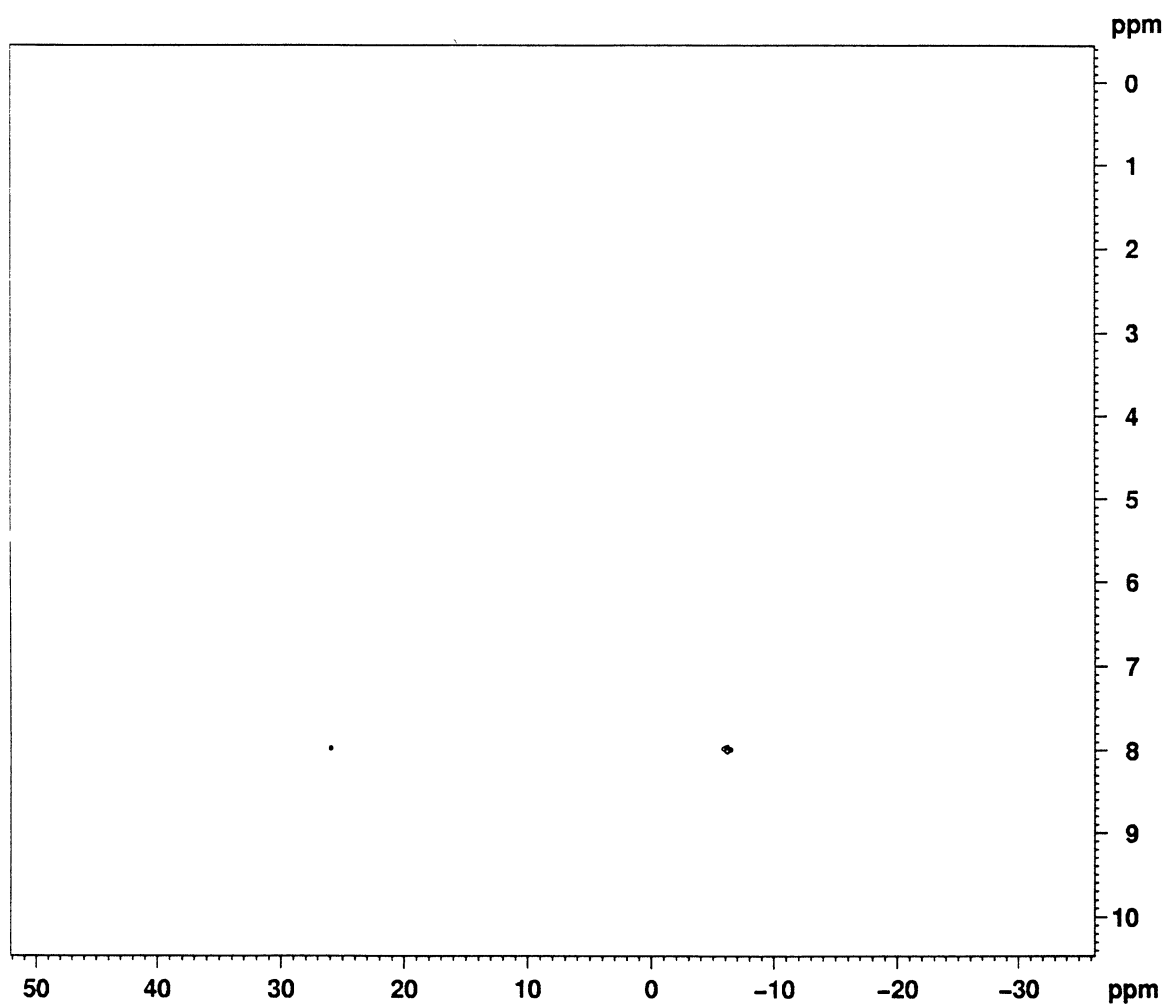


Figura 68. Ampliação dos sinais do espectro de RMN do ^{77}Se do complexo (72).



O complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco (**72**) também foi caracterizado por RMN de ^{13}C (Figura 70).

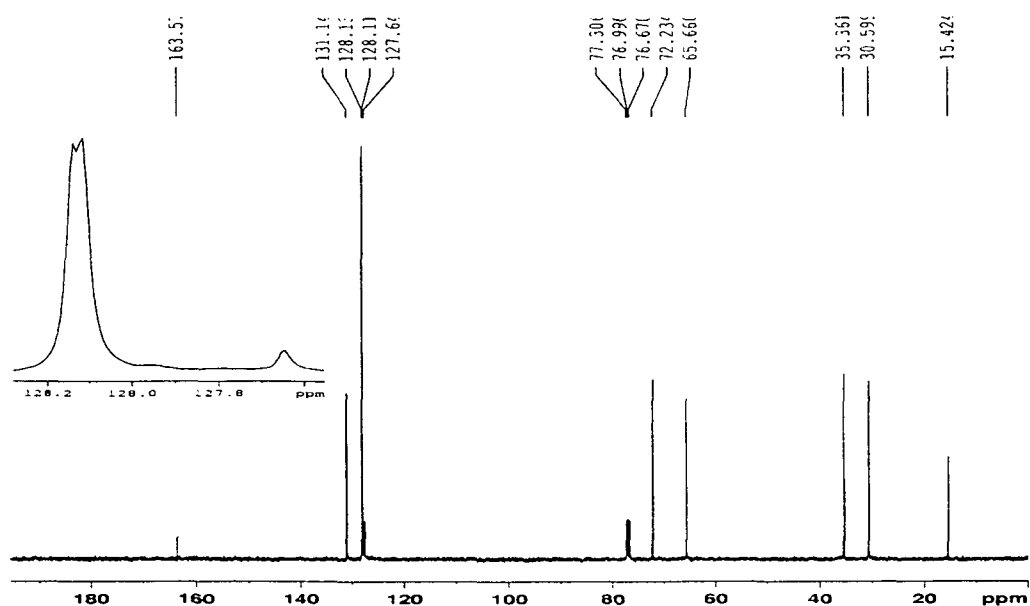


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco (72).

No espectro de RMN de ^{13}C , observa-se em δ 15,42 ppm o sinal referente aos carbonos das metilas; em δ 30,59 e δ 35,36 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos isopropílicos; em δ 65,66 ppm observa-se o sinal referente aos carbonos da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$; em δ 72,23 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da ligação CH-N ; em δ 127,64 ppm; δ 128,11 ppm; δ 128,18 ppm; e δ 131,14 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos aromáticos; e em δ 163,57 ppm observa-se o sinal referente ao carbono quaternário da Oxazolina.

A atribuição dos deslocamentos químicos dos carbonos do complexo (72) também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de $^{13}\text{C-DEPT}$ 135. No espectro de RMN de $^{13}\text{C-DEPT}$ 135, em δ 15,55 ppm observa-se o sinal referente aos carbonos das metilas; em δ 65,79 ppm; δ 128,24 ppm; δ 128,27 ppm; δ 131,28 ppm observam-se referentes aos carbonos das

ligações CH; em δ 30,73 ppm e em δ 35,49 ppm; observam-se os sinais referentes aos carbonos das ligações CH₂ (Figura 71).

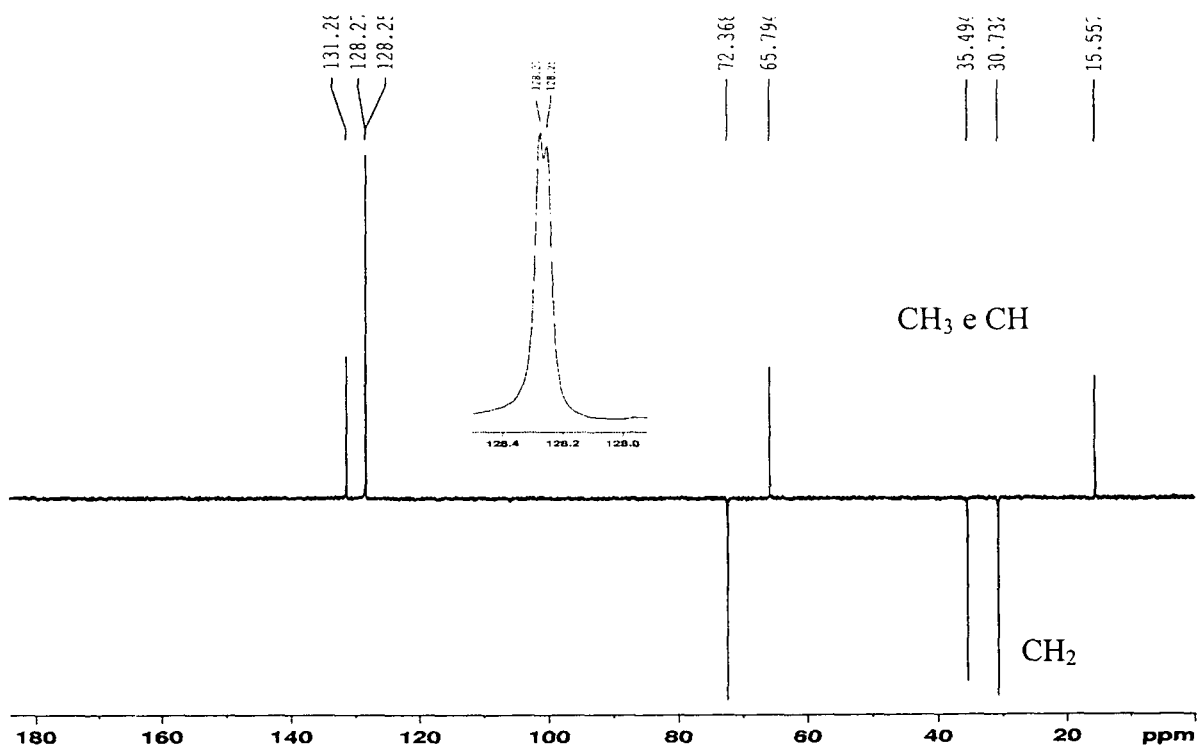


Figura 71 Espectro de RMN de ¹³C-DEPT 135 do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco (**72**).

Este complexo de zinco foi recristalizado em clorofórmio e hexano (1:1), e os cristais foram analisados por difração de Raio-X, cuja estrutura é apresentada na Figura 70. Pode-se observar que a molécula é quiral, apresentando o grupo espacial C₂22/1 (n^o 20 da International Tables for Crystallography), e a geometria de coordenação tetraédrica distorcida conserva a assimetria da molécula.

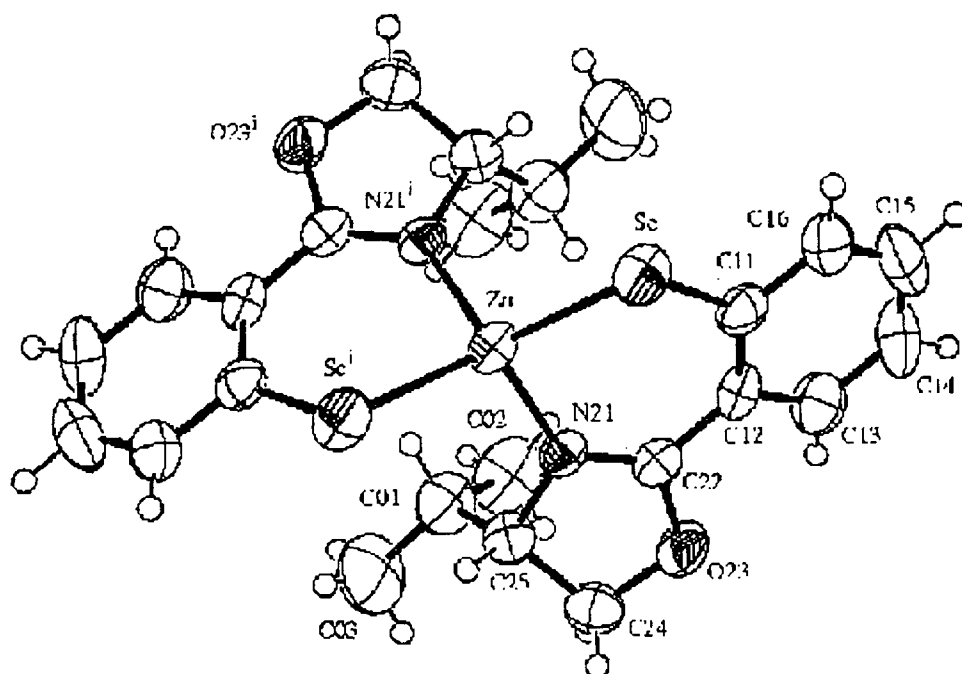
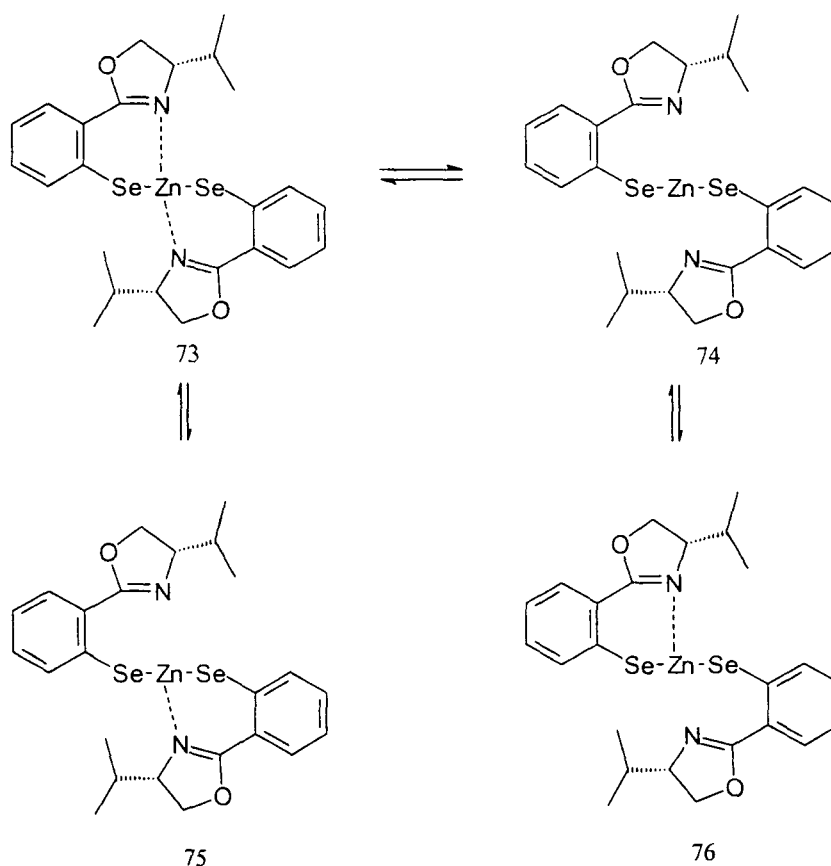


Figura 72. Estrutura de difração de Raio X do complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco.(72).

O comportamento do complexo (72) em solução, previamente descrito nas análises de RMN de ^1H e do ^{77}Se , está sendo analisado como um possível equilíbrio entre duas espécies de coordenação, interagindo mais ou menos fortemente ao metal (Zn), (73), (74), (75), (76), como proposto abaixo (Esquema 52).



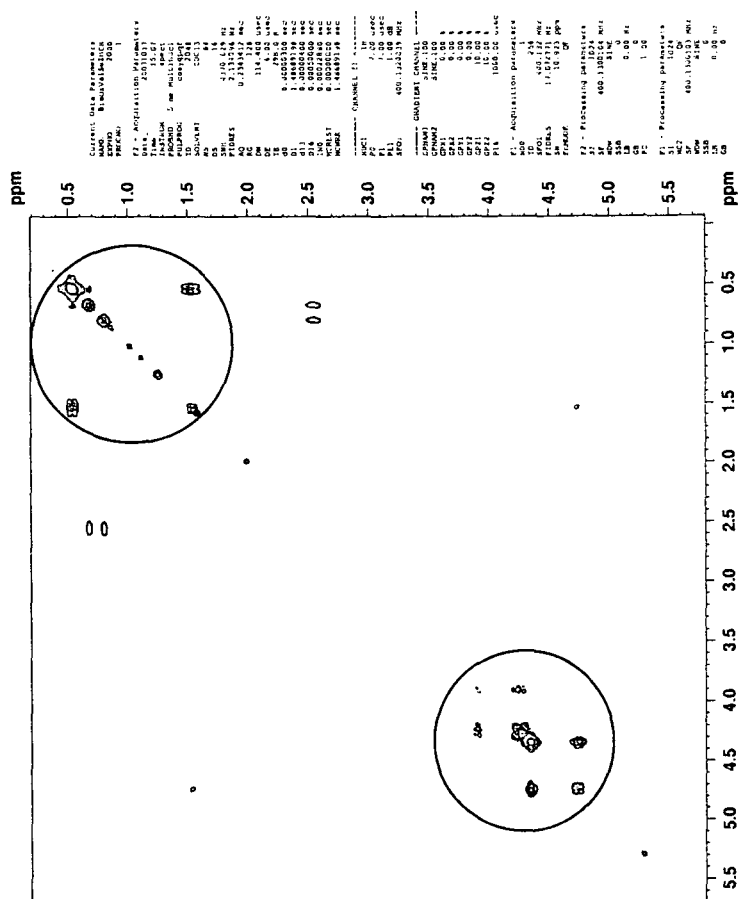
Esquema 52. Possível equilíbrio em solução entre duas espécies de coordenação (**74**) e (**76**) do complexo (**72**).

Na tentativa de se definir qual dos possíveis equilíbrios efetivamente esta ocorrendo, realizaram-se alguns cálculos para a determinação da densidade eletrônica nos átomos de Selênio para os diferentes complexos propostos. Desta forma foi possível constatar (resultados preliminares) que com o aumento da distância entre o nitrogênio oxazolinico e o átomo de zinco, a densidade eletrônica sobre o átomo de selênio aumenta. Sendo assim, é possível assumir que o equilíbrio observado em solução, via RMN de ^1H e ^{77}Se , deve se dar entre as espécies (**74**) e (**76**).

Esta proposta está de acordo com os deslocamentos químicos observados para os átomos de ^{77}Se , uma vez que a espécie que aparece em menor deslocamento químico (menor frequência implica maior blindagem e,

consequentemente, maior densidade eletrônica) é a que está em maior proporção.

Este equilíbrio foi reforçado pela comparação dos espectros de RMN de Cosy e Noesy, onde se pode verificar a correlação entre os hidrogênios CH-N e CH-isopropil das duas espécies em solução na parte referente aos sinais de Cosy no espectro de Noesy, enquanto esta correlação não é observada no espectro de Cosy. Esta observação indica a existência de uma troca rápida entre estes hidrogênios que é chamada de “exchange”. Os espectros de Cosy e Noesy são apresentados nas Figuras 71 e 72 a seguir.



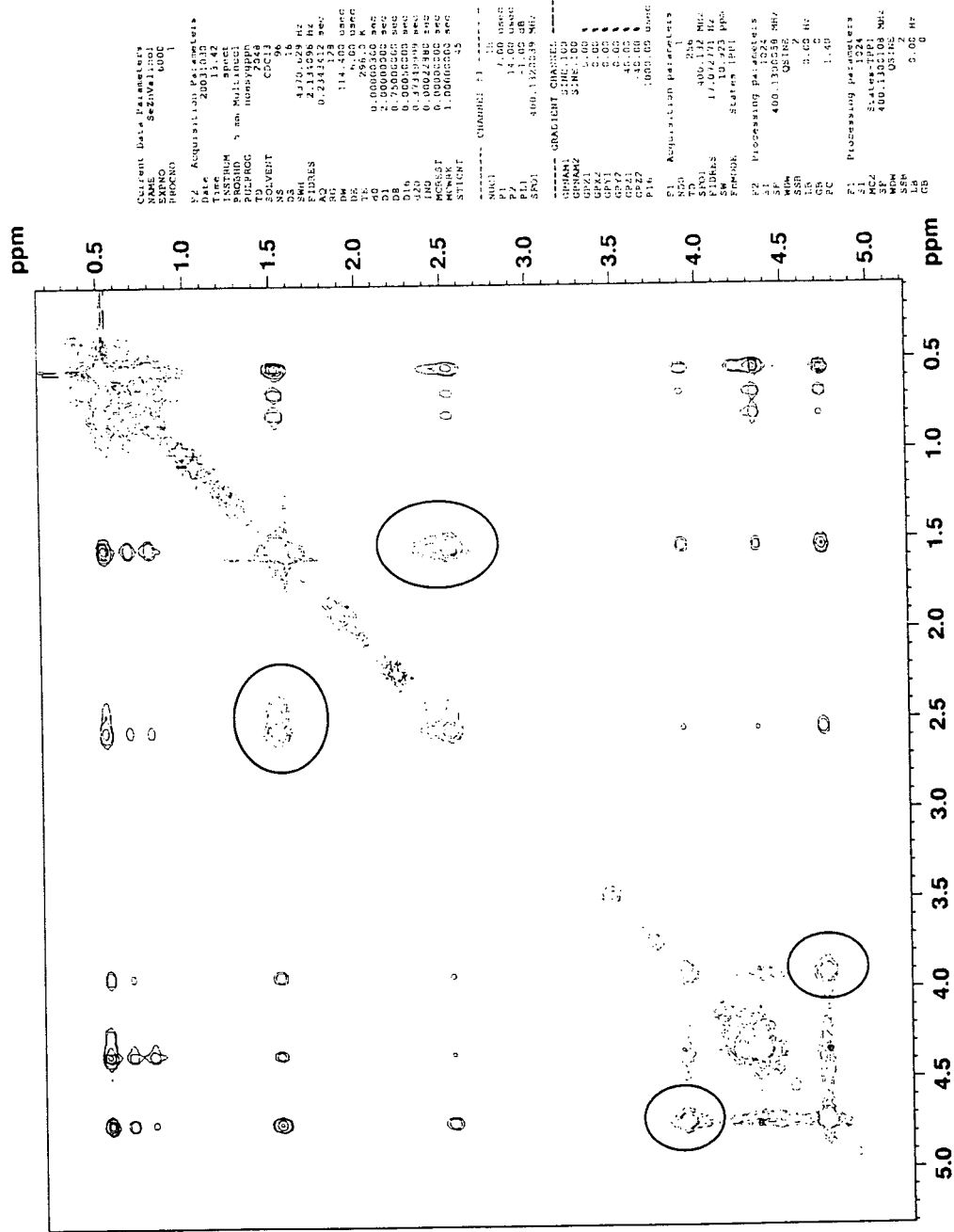
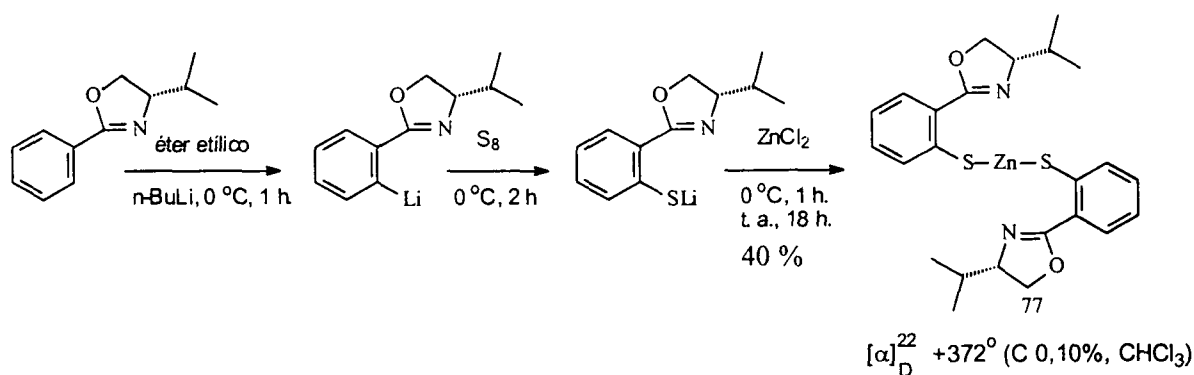


Figura 72. Espectro do Noesy do complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-oxazolina)]diseleneto de zinco.(72)

III.6.6–SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSULFETO DE ZINCO (77).

Os bons resultados obtidos na síntese do complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolinal)]disseleneto de zinco (72), obtido pelo Método B, impulsionaram a síntese do complexo tiolato de bis-[2-(4-isopropil-2-oxazolinil)fenil]dissulfeto de zinco (77), utilizando a (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54) como ligante.

O arenotiolato de lítio, OxS^-Li^+ , foi obtido por *orto*-litação direta da (S)-4-isopropil-2-feniloxazolina (54) em éter com *n*-BuLi, à 0 °C, seguindo-se a adição de enxofre, à mesma temperatura. Da reação entre OxS^-Li^+ e $ZnCl_2$ anidro, numa relação estequiométrica de 2:1, resultaram 1,22 g de produto sólido branco do complexo tiolato de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]dissulfeto de zinco (77), com um rendimento de 40 % e $[\alpha]_D^{25} +372^\circ$ (C 0,10%, $CHCl_3$).



Esquema 53. Síntese do complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]dissulfeto de zinco (77).

O mesmo comportamento verificado no complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-oxazolinil)fenil]disseleneto de zinco em solução foi também observado para o complexo de bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]dissulfeto de zinco (77).

IV- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

IV- CONCLUSÕES

Os resultados obtidos com este trabalho permitem as seguintes conclusões:

- A redução dos amino álcoois quirais (50) e (52) com o sistema reagente $\text{NaBH}_4 - \text{I}_2$ não causa racemização, é confiável e simples. Portanto, é útil, especialmente na síntese amino álcoois em grande escala.
- A preparação das mono-ariloxazolinias (54) e (55) e bis-ariloxazolinias quirais (57) e (58) é mais reprodutiva empregando o método que envolve a condensação da benzonitrila (53) e 1,3-dicianobenzeno (56) com amino álcoois quirais.
- A preparação dos disselenetos (59) e (60) e diteluretos (62) ainda carece de um estudo profundo com relação às condições das reações, otimização dos procedimentos, métodos de purificação, para melhorar os rendimentos até então obtidos.
- A utilização de bis-oxazolinias como ligantes não transferíveis em reações de adição 1,4 via cupratos mostrou-se viável à temperaturas elevadas em se considerando a utilização de

cupratos como intermediários, porém os excessos enantioméricos obtidos foram muito baixos.

- A metodologia empregada na preparação dos novos complexos oxazolínicos quirais de zinco (71) (72) e (77), permite obter resultados esperados em bons rendimentos químicos e excessos enantioméricos.,

IV- PERSPECTIVAS

A síntese dos complexos oxazolínicos quirais de zinco abrem perspectivas para aplicação destes como indutores assimétricos em diferentes reações químicas a serem estudadas em nosso laboratório.

V. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

V. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

V.1- ASPECTOS GERAIS

Os solventes empregados foram de grau comercial e previamente tratados de acordo com os procedimentos descritos na literatura¹⁰⁶.

Todas as reações foram monitoradas via análise cromatográfica em coluna capilar, e/ou via cromatografia em camada delgada.

Nas separações feitas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 230-400 mesh ASTM Merk, e foi adotado o procedimento "flash" sob média pressão.

Nas placas cromatográficas de vidro de 2 cm x 5 cm para CCD analítica, utilizou-se sílica gel 60 Merk Darmstadt e as mesmas foram reveladas em iodo molecular ou utilizando-se um atomizador contendo uma solução de 1 g de vanilina, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado e 100 ml de ácido acético. Para placas utilizando sílica gel com indicador de fluorescência utilizou-se a câmara de visualização equipada com lâmpada de ultra violeta com comprimento de onda de 254 nm.

As análises de cromatografia gasosa (CG) foram efetuadas em um cromatógrafo Varian 3800 com injetor split/splitless, controle eletrônico de pressão, com detector FID, contendo duas colunas capilares: -VA-WAX 30x0,25x0,25 (temp. de trabalho 30 °C; -VA-5 39x0,25x0,25 (temp. de trabalho entre 60°C – 325°C. Foi empregada a coluna quiral Cyclosil-B (J&W) 30mx0,25mmx0,25.

Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios Buchi e Fisaton, operando à pressão reduzida (20-30 mm Hg).

As análises de RMN de ^1H e RMN de ^{13}C foram realizadas em espectrômetros Bruker Avance 400 (DQ-UFPR), utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente.

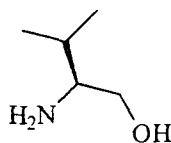
Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm, tendo como referência TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotadas as seguintes abreviações: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto) ddd (duplo, duplo dubleto) t (tripleto), e m (multiplete).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em equipamento BOMEM MB-100. As amostras foram preparadas na forma de um filme líquido sobre pastilhas de KBr, ou em forma de solução sólida (amostra: KBr) e as absorções foram expressas em número de onda (cm^{-1}).

V.2- PARTE EXPERIMENTAL

V.2.1 - SÍNTESE DE AMINO ÁLCOOIS

V.2.1.1- SÍNTESE DE (S)-(-)-2-AMINO-3-METIL-1-BUTANOL (S)-(-)-VALINOL) VIA LiAlH_4 (47)



Em um balão de 50 mL sob agitação magnética e atmosfera de argônio contendo 0,14 g (4,15 mmol) de LiAlH_4 em 10 mL de éter etílico, à temperatura de 0 °C, foram adicionados 0,328 g (2,8 mmol) de L-valina (49). Após a evolução de hidrogênio, a mistura resultante foi refluxada durante 12 horas. Depois, de esfriada em banho de gelo até 0 °C, foram adicionados 3 ml de etanol em 15 mL de éter etílico para decompor o excesso de hidreto de lítio e alumínio. A mistura da reação foi tratada com solução aquosa de NaOH a 15% e as fases formadas separadas por extração com 4x25 mL de éter etílico. A fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 a 5%, seca com Na_2SO_4 anidro e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida. O produto oleoso incolor obtido foi destilado à vácuo, dando 0,274 g de 2-amino-3-metil-1-butanol (50). Rendimento de 95 %.

Dados espectroscópicos de (50)

¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 0,90 ppm (d, 3H; J=2,7 Hz); 0,93 ppm (d, 3H; J=2,7 Hz); 1,60 ppm (m, 1H); 2,60 ppm (m, 1H); 3,30 ppm (dd, 1H; J=10,8 Hz; J=8,4 Hz); 3,63 ppm (dd, 1H; J=10,8 Hz; J=3,6 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 18,16 ppm; 19,14 ppm; 31,18 ppm; 58,39 ppm; 64,47 ppm.

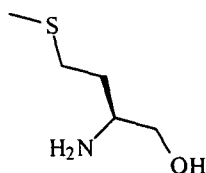
$[\alpha]_D^{22} = + 10^\circ$ (C 10%, EtOH),

V.2.1.2- SÍNTESE DE 2-AMINO-3-METIL-1-BUTANOL (S)-(-)-VALINOL VIA REDUÇÃO COM O SISTEMA NABH₄-I₂ (50)

A um balão de três bocas equipado com agitação magnética, um condensador de refluxo e um funil de adição, contendo 6,96 g (183 mmol) de NaBH₄ em 200 mL de THF seco, foram adicionados 10 g (76 mmol) de (S)-(-)-valina (**46**) em uma única porção. A boca restante foi fechada com um septo e ligada à linha de argônio. O balão foi resfriado até 0 °C em banho de gelo. Uma solução de 19,30 g (76 mmol) de iodo em 50 mL de THF, contida no funil de adição, foi adicionada lentamente gota a gota, durante 30 minutos, resultando uma vigorosa evolução de hidrogênio. Depois de completa a adição da solução de iodo e cessada a evolução gasosa, o balão foi aquecido até ao refluxo, durante 18 horas, e, após isso, resfriado até à temperatura ambiente e foi adicionado metanol até a mistura ficar clara. Depois de 30 minutos de agitação, o solvente foi evaporado sob pressão

reduzida em evaporador rotatório, deixando no fundo do balão uma pasta branca, que foi dissolvida por adição de 150 mL da solução a 20% de KOH. A solução foi agitada durante 4 horas e fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secos com Na₂SO₄ e concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que foi destilado à vácuo (p. eb. 75 °C, 1,0X10⁻³ mm Hg), dando 6.612 g de 2-amino-3-metil-1-butanol (**50**). Rendimento de 95% [α]²²_D +16,8° (C=10%, c₂H₅OH), [α]²²_{D Lit.} +17° (C 10%, EtOH).

V.2.1.3- SÍNTESE DE 2-AMINO-4-TIOMETIL-1-BUTANOL (S)-(-)-METIONINOL) (**52**) VIA REDUÇÃO COM O SISTEMA NABH₄-I₂



A um balão de três bocas equipado com agitação magnética, um condensador de refluxo e um funil de adição, contendo 6,96 g (183 mmol) de NaBH₄ em 200 mL de THF seco, foram adicionados 10 g (76 mmol) de (S)-(-)-metionina (**48**) em uma única porção. A boca restante foi fechada com um septo e ligada à linha de argônio. O balão foi resfriado até 0 °C em banho de gelo. Uma solução de 19,30 g (76 mmol) de iodo em 50 mL de THF, contida no funil de adição, foi adicionada lentamente e gota a gota, durante 30 minutos, resultando uma vigorosa evolução de hidrogênio. Depois de completa a adição da solução de iodo e cessada a evolução gasosa, o balão

foi aquecido até ao refluxo, durante 18 horas, e, após isso, resfriado até à temperatura ambiente e foi adicionado metanol até a mistura ficar clara. Depois de 30 minutos de agitação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida em evaporador rotatório, deixando no fundo do balão uma pasta branca, que foi dissolvida por adição de 150 mL da solução a 20% de KOH. A solução foi agitada durante 4 horas e fase orgânica extraída com diclorometano (3x150 mL). Os extratos orgânicos foram secados em Na₂SO₄ e concentrados no evaporador rotatório sob pressão reduzida formando um produto oleoso incolor, que foi destilado à vácuo (p. eb. 141 °C, 1,0X10⁻³ mm Hg), dando 4,872 g de 2-amino-4-tiometil-1-butanol ((S)-(-)-metioninol) (**52**), com rendimento de 70% , $\{[\alpha]_D^{22} -14^\circ \text{ (C 1\%, EtOH)}\}$.

Dados espectroscópicos:

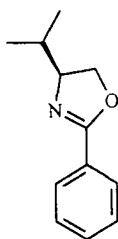
¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 1,48 ppm -1,62 ppm (m, H4a); 1,68 ppm -1,80 ppm (m, H4b; 2,50 ppm - 2,65 ppm (m, H3a e H3b, -CH₂-S); 2,94 ppm - 3,00 ppm (m, H5, -CH-N; 3,33 (dd, H7a, -CH₂-OH, J³ = 10,80 Hz e J³ = 7,60 Hz; 3,59 ppm (dd, H7b, -CH₂-OH, J³ = 4,00 Hz e J³ = 10,80 Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 66,05 ppm; 51,72 ppm,; em 32,99 ppm; 30,76 15,24 ppm;

DEPT 135 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 15,44.ppm (CH₃); 51,93 ppm (CH); 30,90 ppm; 33,00 ppm; 66,00 ppm (CH₂).

V.2.2 - SÍNTESE DE ARIL-OXAZOLINAS QUIRAIS

V.2.2.1- SÍNTESE DA (S)-4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA (54)



A uma suspensão de 5 g (23,5 mmol) de 2-amino-3-metil-1-butanol (L-valinol) (**50**), 0,5 g (3,6 mmol) de K_2CO_3 , 7,5 mL de etilenoglicol e 4,1 mL de glicerol, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, aquecida até 105 °C, foram adicionados 4 mL (39,2 mmol) de benzonitrila. A reação foi mantida à temperatura de 105 °C durante 18 horas. Depois da mistura resultante ser resfriada e lavada com água, a fase orgânica foi extraída com hexano, seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo se obtido 6,9 g de 4-isopropil-2-feniloxazolina (**54**). Rendimento: 95% e $[\alpha]_D^{22} -86^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2).

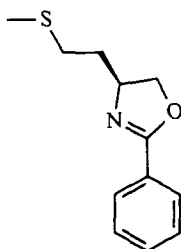
Dados espectroscópicos:

1H -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 0,88 ppm (d, 3 CH_3 7a, $J^3 = 5,51$ Hz); 0,98 ppm (d, 3 CH_3 7b, $J^3=5,51$ Hz); 1,78 ppm-1,92 ppm (m, H6); 4,05 ppm- 4,19 ppm e 4,33 ppm- δ 4,95 ppm (H2a, H2b e H3, CH-N- e CH_2 -O); 7,35 ppm-7,50 ppm (m, H, *meta*- e *para*- à oxazolina); 7,90 ppm-8,10 ppm (m, 2H, *orto*- à oxazolina).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 17,99 ppm; 18,86 ppm; 32,76 ppm; 70,00 ppm; 72,54 ppm; 128,19 ppm e 131,07 ppm; 127,92 ppm; 163,31 ppm.

DEPT 135 ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 18,04 ppm e 18,90 ppm (2CH_3); 31,57 ppm; 32,81 ppm; 72,59 ppm; 128,24 ppm; 132,70 ppm (5CH); e em 70,19 (1CH_2).

V.2.2.2- SÍNTESE DA (S)-4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA (55)



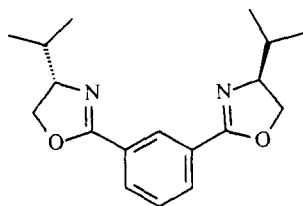
A uma suspensão de 5 g (23,5 mmol) de 2-amino-4-tiometil-1-butanol (L-metioninol) (52), 0,5 g (3,6 mmol) de K_2CO_3 , 7,5 mL de etilenoglicol e 4,1 mL de glicerol, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, aquecida até 105 °C, foram adicionados 4 mL (39,2 mmol) de benzonitrila. A reação foi mantida à temperatura de 105 °C durante 18 horas. Depois da mistura resultante ser resfriada e lavada com água, a fase orgânica foi extraída com hexano, seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo se obtido 5,319 g de 4-metiltiobutil-2-feniloxazolina (55). Rendimento: 65 % e $[\alpha]_D^{22} -90^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2).

Dados espectroscópicos:

¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 1,82 ppm-2,04 ppm, (2m multipletos, H6); 2,10 ppm (s, 3H9); 2,58 ppm-2,72 ppm (m, H7); 4,35 ppm-4,43 ppm (m, H3); 4,04 ppm (t, H2b, CH₂-O, $J^3 = 7,77$ Hz); 4,50 ppm (dd, H2a, CH₂-O, $J^3 = 9,50$ Hz e $J^3 = 8,09$ Hz); 7,35 ppm-7,43 ppm (t, H12 e H14, *meta*- ao anel oxazolinico); 7,43 ppm-7,50 ppm (m, H13, *para*- ao anel oxazolinico); 7,91ppm-7,94ppm (m, H15 e H11, *orto*- ao anel oxazolinico).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 15,40 ppm; 35,30 ppm; 30,35 ppm; 65,57 ppm; 72,22 ppm; 128,09 ppm; 128,14 ppm; 131,17 ppm; 127,56 ppm; e 163,62 ppm.

DEPT 135 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 15,55 ppm (1CH₃); 30,67 ppm; 72,50 ppm (3CH₂); 65,83 ppm; 128,39 ppm e 130,92 (3CH).

V.2.2.3- SÍNTESES DA (S,S)-1,3-BIS-[(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)**(57)**

A uma suspensão de 4,8 g (47 mmol) de 2-amino-3-metil-1-butanol (L-valinol) (**50**), 1,0 g (7,2 mmol) de K_2CO_3 , 15 mL de etilenoglicol e 8,2 mL de glicerol, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, aquecida até 105 °C, foram adicionados 2,51 g (19,6 mmol) 1,3-dicianobenzeno. A reação foi mantida à temperatura de 105 °C durante 18 horas. Depois da mistura resultante ser resfriada e lavada com água, a fase orgânica foi extraída com hexano, seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo se obtido 6,9 g da S,S 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**57**). Rendimento: 70% e $[\alpha]_D^{22} -98^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2).

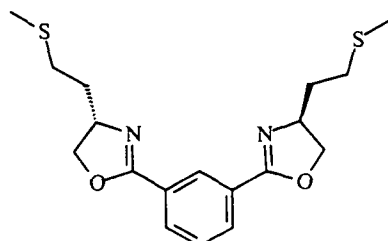
Dados espectroscópicos

1H -RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ , ppm: 0,93 (d, 3H; $J=5,51$ Hz); 1,03 (d, 3H; $J=5,51$ Hz); 1,85 (m, 1H); 4,10 (m, 1H, CH-N); 4,12 (dd, 1H); 4,40 (dd, 1H); 6,45 (t, H Ar; $J=1,0$ Hz; 8,0 Hz); 8,05 (dd, H Ar; $j=1,0$ Hz; 7,0 Hz); 8,45 (t, H Ar; $J=2,0$ Hz).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 18,05 ppm e 18,78 ppm (7a e 7b), 32,78 ppm (C6); 70,17 ppm (C2) da ligado a -CH₂-O; 72,69 ppm (C3) da ligação -CH-N; 128,02 ppm e 128,29 ppm (C12 e C9); 128,20 ppm (C8 e C10) quaternários; 130,78 ppm (C1 e C13); 162,70 ppm (C5) quaternário oxazolinico.

DEPT 135 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 18,08 ppm e 18,87 ppm (2CH₃); 32,80 ppm; 72,72 ppm; 128,08 ppm; 128,28 ppm; 130,81 ppm (5CH); 70,19 ppm (CH₂).

V.2.2.4- SÍNTESES DA (S,S)-1,3-BIS-(4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA) (58)



A uma suspensão de 6,4 g (47 mmol) de 2-amino-4-metiltio-1-butanol ((S)-(-)-metioninol) (52), 1,0 g (7,2 mmol) de K₂CO₃, 15 mL de etilenoglicol e 8,2 mL de glicerol, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, aquecida até 105 °C, foram adicionados 2,51 g (19,6 mmol) 1,3-dicianobenzeno. A reação foi mantida à temperatura de 105 °C durante 18 horas. Depois da mistura resultante ser resfriada e lavada com água, a fase orgânica foi extraída com hexano, seca com Na₂SO₄ e concentrada em evaporador

rotatório sob pressão reduzida, tendo se obtido 4,35 g, da S,S 1,3-bis-[(4-tiometilbutil)-2-feniloxazolina] (**58**). Rendimento: 65% e $\{[\alpha]^{22}_D -128^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2)}.

Dados espectroscópicos

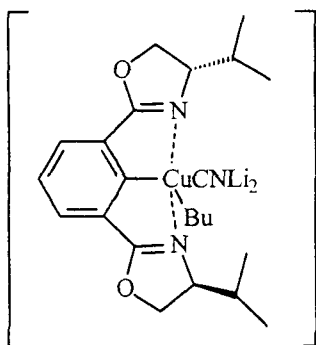
$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 2,0 ppm (s, 3 CH_3); 1,80 ppm-2,75 ppm (3m, H6 e H7); 4,05 ppm, (t, H5 $\text{CH}_2\text{-O}$); 4,38 ppm, (m, H4, CH-N); 4,99 ppm, (t, H4b, $\text{CH}_2\text{-O}$); 7,41 ppm (t, H14); 8,05 ppm, (dd, H13 e H13'); 8,42 ppm, (s, H11).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 15,5 ppm, H9; 30,67 ppm, H7; 35,6 ppm, H6; 65,8 ppm, H4; 72,5 ppm, H5; 162,9 ppm, H2; 128,3 ppm, H11; 130,8 ppm, H12; 128,0 ppm, H13; 127,9 ppm H14

DEPT 135 $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ : 15,55 ppm (1 CH_3); 30,67 ppm; 35,43 ppm e 72,50 ppm (3 CH_2); 65,83 ppm; 128,39 ppm e 130,92 ppm (3CH).

V.3- PREPARAÇÃO DO CIANOCUPRATO DAS BIS-ARILOXAZOLINAS.

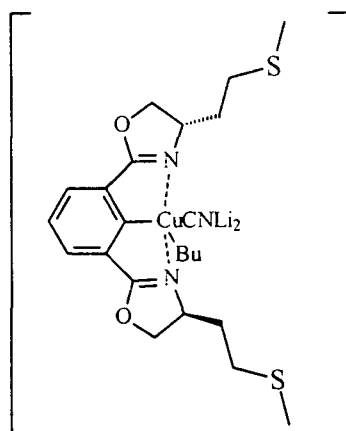
V.3.1-PREPARAÇÃO DO CIANOCUPRATO DA (S,S)-1,3-BIS-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)



Em um balão de 50 ml seco equipado com agitação magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,09 g (2 mmol) de LiCl seco no vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) a 120°C . Depois de 3 horas de agitação, o balão foi resfriado, a pressão equalizada com argônio, foram adicionados 0,09 g (1 mmol) de CuCN. O balão foi submetido novamente ao vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) por uma hora. Sob atmosfera de argônio, os dois sais foram dissolvidos em 5 ml de THF. A solução de $\text{CuCN}(\text{LiCl})_2$ foi resfriada até -78°C e adicionados 0,300 g (1,0 mmol) do ânion bis-oxazolínico de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolona), obtido da reação de 0,300 g (1,0 mmol) de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolona) (**57**) e 0,47 mL (3,0 mmol) de TMDA com 0,46 mL (0,3 mmol) de LDA. A reação foi mantida à temperatura de -78°C durante 30 minutos e, depois, aquecida lentamente até à temperatura ambiente. A solução do cianocuprato de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolona)

foi neutralizada com a solução de $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}$ (90:10) e a fase orgânica extraída com éter etílico.

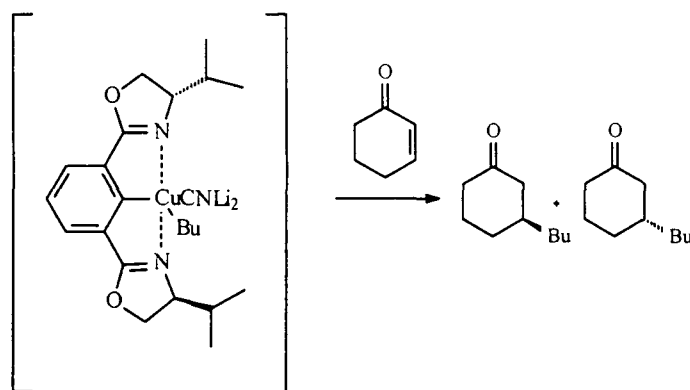
V.3.2- PREPARAÇÃO DO CIANOCUPRATO DA (S,S)-1,3-BIS-(4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA) (63)



Em um balão de 50 mL seco equipado com agitação magnética e sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,09 g (2,0 mmol) de LiCl seco no vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mm Hg) a 120°C . Depois de 3 horas de agitação, o balão foi resfriado, a pressão equalizada com argônio, foram adicionados 0,09 g (1,0 mmol) de CuCN. O balão submetido novamente ao vácuo ($1,0 \times 10^{-3}$ mmHg) por uma hora. Sob atmosfera de argônio, os dois sais foram dissolvidos em 5 mL de THF. A solução de $\text{CuCN}(\text{LiCl})_2$ foi resfriada até -78°C e adicionados 0,365 g (1,0 mmol) do ânion bis-oxazolinico de 2,6-bis-(4-metiltiobutil-2-feniloxazolina), obtido da reação de 0,300 g (1,0 mmol) de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina) (**58**) e 0,47 ml (3,0 mmol) de TMDA com 0,46 mL (0,3 mmol) de LDA. A reação foi mantida à temperatura de -78°C durante 30 minutos e, depois, aquecida lentamente até à temperatura ambiente. A

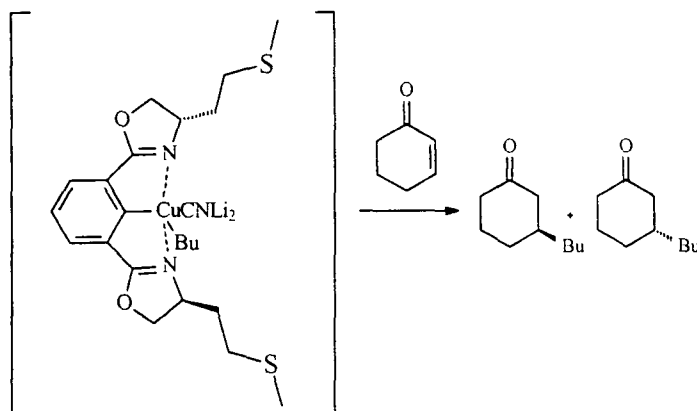
solução do cianocuprato de 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina) foi neutralizada com a solução de $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}$ (90:10) e a fase orgânica extraída com éter etílico.

V.3.3-ADIÇÃO DO CIANOCUPRATO AO ÂNION BIS-OXAZOLÍNICO DE (S,S)-1,3-BIS- (4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA) À 2-CICLOEXEN-1-ONA



Depois de 30 minutos de agitação, sob atmosfera de argônio e à temperatura de -78°C , 0,8 mL (2 mmol) de $n\text{-BuLi}$ em hexano (2,48 mol/L) foram adicionados à reação de $\text{CuCN}(\text{LiCl})_2$ com o ânion bis-oxazolinico de 1,3-bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina). A reação foi mantida à -78°C . Depois de 30 minutos de agitação foram adicionados 0,100 mL de 2-cicloexen-1-ona e o sistema aquecido lentamente até à temperatura ambiente.

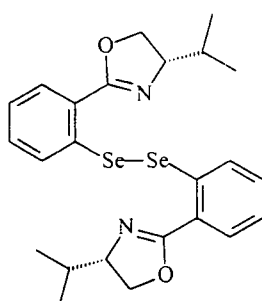
V.3.4-ADIÇÃO DO CIANOCUPRATO AO ÂNION BIS-OXAZOLÍNICO DE (S,S)-1,3-BIS-(4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA) (58) À 2-CICLOEXEN-1-ONA (66).



Depois de 30 minutos de agitação, sob atmosfera de argônio e à temperatura de -78°C , 0,8 mL (2 mmol) de *n*-BuLi em hexano (2,48 mol/L) foram adicionados à reação de $\text{CuCN}(\text{LiCl})_2$ com o ânion bis-oxazolinico de 1,3-bis-(4-tiometilbutil-2-feniloxazolina). A reação foi mantida à de -78°C . Depois de 30 minutos de agitação foram adicionados 0,100 mL de 2-cicloexen-1-ona e o sistema aquecido lentamente até à temperatura ambiente.

V.4- SÍNTESE DOS BIS-FENILOXAZOLINA)]DISSELENETOS E DITELURETO

VI.4.1- SÍNTESE DO (S,S)-BIS-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA) DISSELENETO (59)



1,89 g (10 mmol) de (S)-4-(isopropil)-2-feniloxazolina (**54**) em 50 mL de éter seco, foram tratados, gota a gota, com 4,31 mL (11 mmol) de solução de *n*-BuLi em hexano (2,31 mol/L), sob atmosfera de argônio, à 0 °C. Depois de 1 hora de agitação, a esta temperatura, foi obtido o produto litiado, e 0,8g (10 mmol) de selênio elementar foram adicionados e a temperatura mantida à 0 °C, por 2 horas adicionais. A reação foi retirada da linha de argônio e borbulhada com oxigênio em velocidade moderada. Depois de 10 minutos, a solução foi vazada num becker contendo solução aquosa fria de NaHCO₃ (20%) e borbulhada com oxigênio a uma velocidade moderada por mais 15 minutos. A fase orgânico foi extraída com éter etílico e seca com Na₂SO₄ anidro. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, resultando um produto oleoso amarelo, que foi recristalizado a frio

em solução de diclorometano-hexano (1:2), tendo fornecido 1,60 g (3 mmol) de cristais amarelo-pálidos de bis-[(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto (**59**). Rendimento: 30% e $[\alpha]^{22}_D -112^\circ$ (C 5%, CH₂Cl₂).

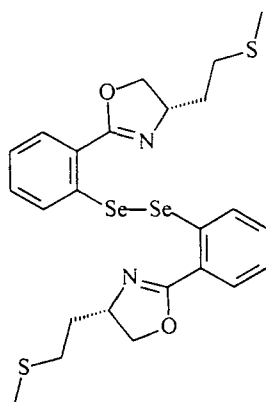
Dados espectroscópicos

¹H-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 1,02 ppm (d, 3H, CH₃, J³ = 7,1 Hz); 1,12 ppm (d, 3H, CH₃, J³ = 7,1 Hz); 1,77 ppm–1,90 ppm (m, CH isopropílico); 4,15 ppm (t, 1H, CH₂-O); 4,02 ppm–δ 4,28 ppm (m, 1H, CH-N); 4,47 ppm (dd, 1H, CH₂-O, J³ = 10 Hz e J³ = 8 Hz); 7,18 ppm–7,28 ppm (m, H11 e H12); 7,80 a δ 7,90 ppm (m, H10 e H13).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ, ppm: 18,91 ppm (4CH₃); 33,32 ppm (2CH); 70,59 ppm (2CH ligados a 2CH₂-O); 73,29 ppm (1CH-N); 125,60 ppm, 129,49 ppm; 130,54 ppm; 131,34 ppm (4CH Ar); 126,00 ppm e 136,61 ppm (2C Ar quaternários; 162,28 ppm (C quaternário da Oxazolina).

DEPT 135 ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ: 18,97 ppm e 19,00 ppm (2CH₃); 33,40 ppm; 73,37 ppm; 125,60 ppm; 129,49 ppm; 130,54 ppm e 131,34 ppm (6CH); 70,67 ppm. (CH₂).

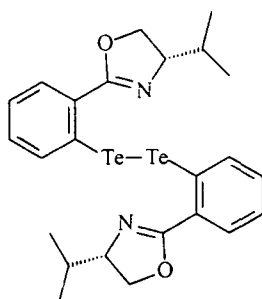
V.4.2- SÍNTESE DO (S,S)-BIS-(4-TIOMETILBUTIL-2-FENILOXAZOLINA) DISSELENETO (60)



5,99 g (10 mmol) de 4-tiometilbutil-2-feniloxazolina (**55**), em 50 mL de éter seco, foram tratados, gota a gota, com 4,31 mL (11 mmol) de solução de *n*-BuLi em hexano (2,31 mol/L), sob atmosfera de argônio, à 0 °C. Depois de 1 hora de agitação, a esta temperatura, foi obtido o produto litiado, e 0,8g (10 mmol) de selênio elementar foram adicionados, e a temperatura mantida à 0 °C, por 2 horas adicionais. A reação foi retirada da linha de argônio e borbulhada com oxigênio em velocidade moderada. Depois de 10 minutos, a solução foi vazada num becker contendo solução aquosa fria de NaHCO₃(20%) e borbulhada com oxigênio a uma velocidade moderada por mais 15 minutos. A fase orgânico foi extraída com éter etílico e seca com Na₂SO₄ anidro. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, resultando um produto oleoso amarelo, que foi recristalizado a frio em solução de diclorometano-hexano (1:2), tendo fornecido 1,68 g (2,8 mmol) de cristais amarelo-pálidos de bis-[(4-

tiometilbutil-2-feniloxazolina)]disseleneto (**58**). Rendimento: 28% e $[\alpha]_D^{22} -109^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2).

V.4.3- SÍNTESE DO (S,S)-BIS-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA) DITELURETO (**62**)



1,89 g (10 mmol) de 4-(isopropil)-2-feniloxazolina (**54**) em 50 mL de éter seco, foram tratados, gota a gota, com 4,31 mL (11 mmol) de solução de *n*-BuLi em hexano (2,31 mol/L), sob atmosfera de argônio, à 0 °C. Depois de 1 hora de agitação, a esta temperatura, foi obtido o produto litiado, e 1,28g (10 mmol) de telúrio elementar foram adicionados, e a agitação mantida por 15 minutos, à 0 °C. A reação foi retirada da linha de argônio e vazada num becker contendo solução aquosa fria de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (20%). A fase orgânica foi extraída com éter etílico, lavado com água, seca com Na_2SO_4 anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, dando um produto oleoso amarelo, que foi recristalizado em solução de diclorometano-hexano (1:2), tendo fornecido 1,0 g (2,5 mmol) de cristais amarelo-pálidos de bis-[(4-isopropil-2-feniloxazolina)]ditelureto (**62**). Rendimento: 25% e $[\alpha]_D^{22} -114^\circ$ (C 5%, CH_2Cl_2).

Dados espectroscópicos de (62)

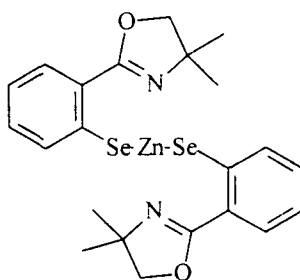
$^1\text{H-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ , ppm: 1,95 (d, 3H; $J=6$ Hz); 1,16 (d, 3H; $J=?$; 1 Hz); 1,87 (m, 1H; $J=13$ Hz; 7 Hz); 4,20 (dd, $J=8$ Hz; $J=16$ Hz, CH-O); 4,26 (m, 1H, CH-N); 4,55 (t, 1H, CH-O; $J=8$ Hz); 7,13 (dt, 1H Ar; $J=2$ Hz; $J=8$ Hz); 7,26 (dt, 1H Ar; $J=1$ Hz; $J=5$ Hz); 7,81 (dd, 1H Ar; $J=2$ Hz; $J=8$ Hz).

$^{13}\text{C-RMN}$ (100MHz, CDCl_3) δ , ppm: 19,17 ppm e δ 19,21 ppm sinais (4CH_3); 33,32 ppm (2CH); 72,64 ppm ($2\text{CH}_2\text{-O}$); 126,42 ppm (2CH-N); 128, 85 ppm (CH- Ar *o*- Te); 131,45 ppm (1CH- Ar *m*- Te); 130,54 ppm (1CH- Ar *p*- Te e *m*- oxazolína); 139,24 ppm (1CH- Ar *o*- Oxazolína e *m*- Te); 139,24 ppm (1C Ar quaternário ligado ao Te); 163,01 ppm (1C quaternário da Oxazolína).

$^{13}\text{C-RMN-PENDANT}$ (100MHz, CDCl_3) δ , ppm: 19,17 ppm e 19,21 ppm (2CH_3); 33,32 ppm; 72,64 ppm; 126,42ppm; 128,85 ppm; 131,45 ppm; 139,24 ppm, (6CH); 69,6 ppm (1CH_2); 160,00 ppm (1C aromático quaternário ligado ao telúrio); 127,00 ppm (1C aromático quaternário ligado ao anel oxazolinico); 163,00 ppm (1C quaternário oxazolinico).

V.5- SÍNTESE DOS COMPLEXOS SELENOLATOS E TIOLATO DE BIS-(2-FENILOXAZOLINA)] DE ZINCO

V.5.1-SÍNTESE DO COMPLEXO BIS-[2-(4,4-DIMETIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSELENETO DE ZINCO $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (71)

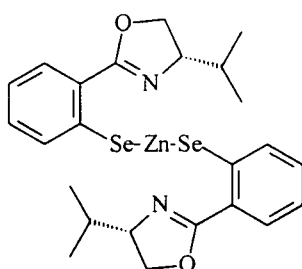


MÉTODO DESCRITO NA LITERATURA

1,79 g (10 mmol) de 4,4- dimetil-2-feniloxazolina em 50 mL de hexano, sob atmosfera de argônio, foram tratados com 4,31 mL (11 mmol) de *n*-Buli em hexano (2,48 mol/L) , à temperatura ambiente. Depois de 1 hora de agitação, foi obtido um precipitado branco do produto litiado (OxLi). A solução sobrenadante foi removida com uma seringa e o precipitado dissolvido em éter seco. Depois de resfriado o balão até 0 °C, foram adicionados 0,8 g (10 mmol) de selênio elementar. Após 2 hora de agitação, à 0 °C, foram adicionados 0,68 g (5 mmol) de ZnCl₂ anidro, fundido três vezes em vácuo, e a agitação continuada por 1 hora adicional à temperatura de 0 °C, e 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada em celite e o filtrado concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo

fornecido um sólido amarelo, que foi recristalizado em solução de clorofórmio-hexano (1:1), tendo se obtido 1,43 g do produto, que foram dissolvidos em solução de 20 mL de clorofórmio e 20 mL de hexano. A evaporação lenta do solvente, à temperatura ambiente, proporcionou a formação de 1,25 g (2,8 mmol) de cristais. Rendimento: 45%.

V.5.2- SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSELENETO DE ZINCO $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (72)



1,89 g (10 mmol) de 4- isopropil-2-feniloxazolina em 50 mL de hexano, sob atmosfera de argônio, foram tratados com 4,31 ml (11 mmol) de *n*-Buli em hexano (2,48 mol/L), à temperatura ambiente. Depois de 1 hora de agitação, foi obtido um precipitado amarelo do produto litiado (OxLi). A solução sobrenadante foi removida com uma seringa e o precipitado dissolvido em éter seco. Depois de resfriado o balão até 0 °C, foram adicionados 0,8 g (10 mmol) de selênio elementar. Após 2 hora de agitação, à 0 °C, foram adicionados 0,68 g (5 mmol) de ZnCl₂ anidro, fundido três vezes em vácuo, e a agitação continuada por 1 hora adicional à mesma temperatura, e 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada em celite e o filtrado concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida,

tendo resultado um sólido amarelo, que foi recristalizado na solução de clorofórmio-hexano (1:1), dando 1,00 g (1,7 mmol) de cristais amarelos de produto. Rendimento: 20 %.

V.5.3- SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4,4-DIMETIL-2-OXAZOLINIL)FENIL] DISSELENETO DE ZINCO $\{Zn[Se(Ox)]_2\}$ (71)

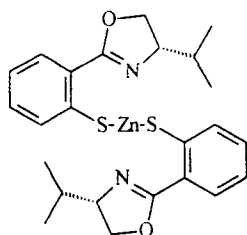
MÉTODO DESENVOLVIDO EM NOSSO LABORATÓRIO (LEQSO)

1,79 g (10 mmol) de 4,4- dimetil-2-feniloxazolina em 50 mL de éter seco, sob atmosfera de argônio, à temperatura de 0 °C, foram tratados com 4,31 ml (11 mmol) de *n*-Buli em hexano (2,48 mol/L). Depois de 1 hora de agitação, à 0 °C, foi obtido o produto litiado (OxLi), e 0,8 g (10 mmol) de selênio elementar foram adicionados. Após 2 hora de agitação foram adicionados 0,68 g (5 mmol) de ZnCl₂ anidro, fundido três vezes em vácuo, à 0 °C, e a agitação continuada por 1 hora adicional à 0 °C, e 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada em celite e o filtrado concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo resultado um sólido amarelo, que foi dissolvido em 20 ml de clorofórmio seguido de adição de 20 mL de hexano. A evaporação lenta do solvente, à temperatura ambiente, proporcionou a formação de 1,25 g (2,19 mmol) de cristais. Rendimento: 45%.

V.5.4- SÍNTESE DO COMPLEXO BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSELENETO DE ZINCO $\{(Zn[Se(Ox)]_2)\}$ (72)

1,89 g (10 mmol) de 4- isopropil-2-feniloxazolina em 50 mL de éter seco, sob atmosfera de argônio, à temperatura de 0 °C, foram tratados com 4,31 ml (11 mmol) de *n*-Buli em hexano (2,48mol/L). Depois de 1 hora de agitação, à 0 °C, foi obtido o produto litiado (OxLi), e 0,8 g (10 mmol) de selênio elementar foram adicionados. Após 2 hora de agitação, à 0 °C, foram adicionados 0,68 g (5 mmol) de ZnCl₂ anidro, fundido três vezes em vácuo, e a agitação continuada por 1 hora adicional à 0 °C, e 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada em celite e o filtrado concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo resultado um sólido amarelo, que foi dissolvido em 20 mL de clorofórmio seguido de adição de 20 mL de hexano. A evaporação lenta do solvente, à temperatura ambiente, proporcionou a formação de 1,35 g (2,25 mmol) de cristais amarelos de produto. Rendimento: 50% e $[\alpha]_D^{22} +388^0$ (C 0,05%, CHCl₃).

Os cristais foram analisados por Difração de Raio-X e os dados são encontrados no **Anexo VIII**.

V.5.5- SÍNTESE DO COMPLEXO DE BIS-[2-(4-ISOPROPIL-2-FENILOXAZOLINA)] DISSULFETO DE ZINCO, $Zn[S(Ox)]_2$ (77).

1,89 g, (10 mmol) de 4- isopropil-2-feniloxazolina em 50 mL de éter seco, sob atmosfera de argônio, à temperatura de 0 °C, foram tratados com 4,31 mL (11 mmol) de *n*-Buli em hexano (2,48 mol/L). Depois de 1 hora de agitação, à 0 °C, foi obtido o produto litiado (OxLi), e foram adicionados 0,32 g (10 mmol) de enxofre, recristalizado em clorofórmio. Após 2 hora de agitação, à 0 °C, foram adicionados 0,68 g (5 mmol) de $ZnCl_2$ anidro, fundido três vezes em vácuo, e a agitação continuada por 1 hora adicional à 0 °C, e 18 horas à temperatura ambiente. A reação foi filtrada em celite e o filtrado concentrado em evaporador rotatório sob pressão reduzida, tendo resultado 1,10 g (2,245 mmol) de sólido branco. Rendimento 35% e $[\alpha]_D^{22} +372^0$ (C 0,10, $CHCl_3$).

VI- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VI- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Frump, J. A. ; Oxazolines. Their Preparation, Reactions, and Applications, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 483.
- 2 - Seebach, D.; Corey, E. J.; 1,3-Dithiane, *Org. Synthesis* **1988**, 50-9, 556-558.
- 3 - Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C.; Synthesis of Aldehydes From Dehydro 1,3-Oxazines; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 36.
- 4 - Stork, G.; McMurry, J. E.; *Stereospecific Total Synthesis Of Steroids Via Isoxazole Annulation . DI-D-Homotestosterone And DI-Progesterone*, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5464.
- 5 - Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Synthetic Utility of 2-Oxazolines, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15 (5), 270-281.
- 6 - Lutomsky, K. A.; Meyers, A. I.; "Asymmetric Synthesis" vol. 3, ed. J. D. Morrison, *Academic Press, Inc., New York*, **1984**, pp 213 – 274.
- 7 - Gant, T. G.; Meyers, A. I.; The Chemistry Of 2-Oxazolines (1985-Present), *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.
- 8 - Ghosh, A. K.; Packiarajan, M.; Cappiello, J.; C-2-Symmetric Chiral Bis(Oxazoline)-Metal Complexes In Catalytic Asymmetric Synthesis *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1.
- 9 - Boden, C.; Pattenden, G.; Total Synthesis of Lissoclinamide 5, a Cytotoxic Cyclic Peptide from the Tunicate *Lissoclinum patella*, *Tetrahedron Lett.* **1944**, 35, 8271 – 8274.
- 10 - Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T.; New Methods and reagents in Organic Synthesis 58: A Synthesis of Patellamide A, a Cytotoxic Cyclic Peptide

- from a Tunicate. Revision of its Proposed Structure; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6501 – 6504. b) Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T.; New Methods and Reagents in Organic Synthesis 55: Total Synthesis of Patellamides B and C, Cytotoxic Peptides from Tunicate 1: Their Proposed Structures Should be Corrected; *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5155 – 5158. c) Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T.; New Methods and Reagents in Organic Synthesis 56: Total Synthesis of Patellamides B and C. Cytotoxic Peptides from Tunicate 2: Their Real Structures have been determined by their Synthesis, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5159 – 5162.
- 11 - Wipf, P.; Fritch, P. C.; Synthesis of Peptide Thiazolines from β -Hydroxithioamides. An Investigation of Racemization in Cyclodehydration Protocols, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5397 – 5400. c) Wipf, P.; Miller, C. P.; A Short stereospecific Synthesis of Dihydrooxazoles from Serine and Threonine Derivatives, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 907 – 910.
- 12 - Wipf, P.; Miller, C. P.; Venkatraman, S.; Fritch, P. C.; Thiolytic Oxazolines Into Thiazolines. A New Selective Method for the Direct Conversion of Peptide Oxazolines Into Thiazolines; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6369 – 6398.
- 13 - Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, T.; Bis(oxazoline)-copper (II) Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Diels-Alder Reactions; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460 – 6461. b) Andrus, M. B.; Lashley, J. C.; Copper Catalysed Allylic Oxidation With Peresters; *Tetrahedron* **2002**, 58, 845 – 866.

- 14 - Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hnman, M. M.; Faul, M. M.; Bis(oxazolines) as Ligands in Metal-Catalysed Asymmetric Reactions. Catalytic Asymmetric Cyclopropanation of Olefins; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726 – 728.
- 15 - Evans, D. A.; Faul, M. M.; Bilodeau, M. T.; Anderson, B. A.; Barnes, D. M.; Bis(oxazolines)-copper Complexes as Chiral Catalysts for the Enantioselective Aziridination of Olefins; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5328 – 5329.
- 16 - Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. Y.; Designed Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Addition from a C₂ – Symmetric Chiral Bis(oxazolines)-iron (III) Complex; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728 – 729. b) Corey, E. J.; Ishihara, K.; Highly Enantioselective Catalytic Diels-Alder Addition Promoted by a Chiral Bis(oxazoline-magnesium Complex; *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807 – 6810.
- 17 - Desimoni, G.; Faita, G.; Filippone, S.; Mella, M.; Zampori, M. G.; Zema, M.; A New and Highly Efficient Catalyst for the Enantioselective Mukaiyama-Michael reaction between (E)-3-crotonoyl-1,3-oxazolidin-2-one and 2-trimethylsilyloxifuran; *Tetrahedron* **2001**, 57, 10203 – 10212.
- 18 - Sibi, M. P.; Manyem, S.; Enantioselective Conjugate Additions; *Tetrahedron* **2000**, 56, 8033 – 8061.
- 19 - Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A.; The chemistry of Higher Order Organocuprates; *Tetrahedron* **1984**, 40, 5005 – 5038.
- 20 - Gant, T. G.; Meyers, A. I.; The Chemistry Of 2-Oxazolines, *Tetrahedron* **1994**, 50, 2297.

- 21 - Vorbrüggen, H.; Krolikiewicz, K.; A Simple Synthesis Of Delta-2-Oxazolines, Delta-2-Oxazines, Delta-2-Thiazolines And 2-Substituted Benzoxazoles, *Tetrahedron* **1993**, 49, 9353.
- 22 - Barton, D. H.; Motherwell, W. B.; Wozniak, J.; Zard, S. Z.; An Efficient And Short Degradation Of The Cholic-Acid Side-Chain - A New Method For The Preparation And Dehydrogenation Of 4,5-Dihydro-Oxazoles, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1985**, 1865.
- 23 - Fry, E. M.; Oxazolines, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 887.
- 24 - Hamada, Y.; Shibata, M.; Shioiri, T.; New Methods And Reagents In Organic-Synthesis .56. Total Syntheses Of Patellamides-B And Patellamides-C, Cyto-Toxic Cyclic-Peptides From A Tunicate .2. Their Real Structures Have Been Determined By Their Syntheses, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6501.
- 25 - Burrell, G.; Evans, J. M.; Jones, G. E.; Stemp, G.; The Action Of Diethylaminosulfur Trifluoride (Dast) On Trans-4-Amido-3-Chromanols - Preparation Of Cis-Amidoalcohols Via Oxazolines, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3649.
- 26 - Miller, M. J.; Mattingly, P. G.; Morrison, M. A.; Kerwin, J. F.; Synthesis Of Beta-Lactams From Substituted Hydroxamic Acids, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7026.
- 27 - McManus, S. P.; Carrol, J. T.; Grohse, P. M.; Pittman, C. V.; *Org. Prep. Proc.* **1969**, 1, 183.
- 28 - a) Abb El Samii, Z. K. M.; Al Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; New Routes To Heterocycles Via Sulphenylation Of Unsaturated Amides, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1949. b) a) Abb El Samii, Z. K. M.; Al

- Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; New Routes To Heterocycles Via Sulfenylation Of Unsaturated Amides, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2517.
- 29 - Hoppe, D.; Schollkopf, U.; Synthesis With Alpha-Metalated Isocyanides .5. Ethyl 2-Oxazoline-5-Carboxylate From Ethyl Isocyanoacetate And Carbonyl Compounds, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, 9, 300.
- 30 - Padwa, A.; Gasdaska, G. R.; Tomas, M.; Turro, N. J.; Cha, Y.; Carbene And Silicon Routes As Methods For The Generation And Dipolar Cycloaddition Reactions Of Methyl Nitrile Ylide, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 6739.
- 31 - a) Tsuge, O; Kanemasa, S.; Matsuda, K.; N-Protonated Azomethine Ylides With A Leaving Group As Synthetic Equivalents For Nonstabilized Nitrile Ylides, *Chem. Lett.* **1985**, 1411. b) Tsuge, O; Kanemasa, S.; Matsuda, K.; J. A New And General-Route To N-Protonated Azomethine Ylides From N-(Silylmethyl)Amidines And N-(Silylmethyl)Thioamides - Cycloaddition Of Synthetic Equivalents Of Nitrile Ylides, *Org. Chem.* **1986**, 51, 1997. c) Tsuge, O; Kanemasa, S.; Hamada, T.; Matsuda, K.; Regioselective Cycloadditions Of N-Protonated Azomethine Ylides And 2-Azaallyl Anions Generated From N-(Silylmethyl) Thioimidates, Synthetic Equivalents Of Nonstabilized Nitrile Ylides, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2523.
- 32 - Leonard, W. R.; Romine, J. L.; Meyers, A. I.; A Rapid And Efficient Synthesis Of Chiral 2-Hydroxy-2-Oxazolines, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1961.

- 33 - Engman, L.; Organoselenium-Mediated And Proton-Mediated Cyclization Reactions Of Allylic Amides And Thioamides - Syntheses Of 2-Oxazolines And 2-Thiazolines, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3425.
- 34 - Abb El Samii, Z. K. M.; Al Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; New Routes To Heterocycles Via Sulphenylation Of Unsaturated Amides, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1949.
- 35 - Abb El Samii, Z. K. M.; Al Ashmawy, M. I.; Mellor, J. M.; New Routes To Heterocycles Via Sulfenylation Of Unsaturated Amides, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 2517.
- 36 - Frump, J. A. Oxazolines - Their Preparation, Reactions, And Applications, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 483.
- 37 - Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Synthesis Via 2-Oxazolines .4. Asymmetric Synthesis Of 2-Methylalkanoic Acids From A Chiral Oxazoline, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 268.
- 38 - Lutomski, K. A.; Meyers, A. I.; "asymmetric Synthesis" vol. 3, ed. J. D. Morrison, *Academic Press, Inc., New York*, **1984**, pp 213 – 274.
- 39 - Meyers, A. I.; Knaus, G.; Kamata, K.; Ford, M. E.; Asymmetric Synthesis Of R And S Alpha-Alkylalkanoic Acids From Metalation And Alkylation Of Chiral 2-Oxazolines, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 567.
- 40 - a) Meyers, A. I.; Barner, B. A.; Asymmetric Addition To Chiral Naphthyloxazolines - A Facile Route To 1,1,2-Trisubstituted-1,2-Dihydronaphthalenes In High Enantiomeric Excess, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 1865. b) Meyers, A. I.; Hoyer, D.; Asymmetric Tandem Additions To Chiral 2-Naphthyloxazolines -

The Synthesis Of Enantiomerically Pure 1,2,2-Trisubstituted-1,2-Dihydronaphthalenes, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3667.

- 41 - Meyers, A. I.; Snyder, E. S.; Ackerman, J. J. H.; Stereochemistry Of Metalation And Alkylation Of Chiral Oxazolines - C-13 Nuclear Magnetic-Resonance Study Of Lithio Oxazolines, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 8186.
- 42 - Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Asymmetric Synthesis Of 2-Substituted Gamma-Butyrolactones And 2-Substituted 1,4-Butanediols, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1186.
- 43 - Meyers, A. I.; Yamamoto, Y.; Mihelich, E. D.; Bell, R. A.; Asymmetric-Synthesis Of 2-Substituted Butyrolactones And Valerolactones, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2792.
- 44 - a) Meyers, A. I.; Whitten, C. E.; Oxazolines .19. Asymmetric Synthesis Of 3-Substituted Alkanoic Acids Via Conjugated Addition Of Organolithium Reagents To Chiral Oxazolines, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6266. b) Meyers, A. I.; Smith, R. K.; Whitten, C. E.; Highly Stereoselective Addition Of Organolithium Reagents To Chiral Oxazolines - Asymmetric Synthesis Of 3-Substituted Alkanoic Acids And 3-Substituted Lactones, *J. Org. Chem.* **1979**, 45, 2250.
- 45 - Harm, A. M.; Knigh, J. G.; Stemp, G.; Asymmetric Copper-Catalysed Alkene Cyclopropanation And Aziridination Using Tartrate-Derived Bis-Oxazoline Ligands, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6189.
- 46 - a) Bedekar, A. V.; Anderson, P.G.; A New Class Of Bis-Oxazoline Ligands For The Cu-Catalysed Asymmetric Cyclopropanation Of Olefins, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4073. b) Bedekar, A. V.; Koroleva, E. B.;

- Anderson, P.G.; Investigation Of The Effects Of The Structure And Chelate Size Of Bis-Oxazoline Ligands In The Asymmetric Copper-Catalyzed Cyclopropanation Of Olefins: Design Of A New Class Of Ligands, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2518.
- 47 - Harm, A. M.; Knigh, J. G.; Stemp, G.; New Tartrate-Derived Bis-Oxazoline Ligands For Enantioselective Cyclopropanation And Aziridination Of Alkenes, *Synlett* **1996**, 677,
- 48 - Pfaltz, A.; Design Of Chiral Ligands For Asymmetric Catalysis: From C-2-Symmetric Semicorrins And Bisoxazolines To Non-Symmetric Phosphinooxazolines, *Acta Chemica Scandinavica* **1996**, 50, 189.
- 49 - Brunner, H.; Beghofer, J.; Enantioselective Catalysis .97. Optically-Active Salicyloxazoline Ligands In Enantioselective Copper-Catalyzed Cyclopropanation, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 501, 161.
- 50 - Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. M.; Bis(Oxazolines) As Chiral Ligands In Metal-Catalyzed Asymmetric Reactions - Catalytic, Asymmetric Cyclopropanation Of Olefins, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 726.
- 51 - a) Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S.; Asymmetric Catalytic Cyclopropanation Of Olefins - Bis-Oxazoline Copper-Complexes, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6005. b) Lowenthal, R. E.; Masamune, S.; Asymmetric Copper-Catalyzed Cyclopropanation Of Trisubstituted And Unsymmetrical Cis-1,2-Disubstituted Olefins - Modified Bis-Oxazoline Ligands, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7373.

- 52 - Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I.; Novel Axial Chiral Catalyst Derived From Biphenyl Ligand Bearing Only Two Ortho-Substituents, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2681.
- 53 - Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; Homochiral 2,2'-Bis(Oxazolyl)-1,1'-Binaphthyls As Ligands For Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanation, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1603.
- 54 - a) Nishiyama, H.; Aoki, K.; Itoh, H.; Iwamura, T.; Sakata, N.; Kurihara, O.; Motoyama, Y.; Stable Dicarboxylcarbene Complexes Of Bis(Oxazolynyl)Pyridine Ruthenium And Osmium *Chem. Lett.* **1996**, 1071. b) Park, S. -B.; Sakata, N.; Nishiyama, H.; Aryloxycarbonylcarbene Complexes Of Bis(Oxazolynyl)Pyridineruthenium As Active Intermediates In Asymmetric Catalytic Cyclopropanations, *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 303. c) Park, S. -B.; Murata, K.; Matsumoto, H.; Nishiyama, H.; Remote Electronic Control In Asymmetric Cyclopropanation With Chiral Ru-Pybox Catalysts, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2487. d) Nishiyama, H.; Itoh, Y.; Sugawara, Y.; Matsumoto, H.; Aoki, K.; Itoh, K.; Chiral Ruthenium(II)-Bis(2-Oxazolin-2-Yl) Pyridine Complexes - Asymmetric Catalytic Cyclopropanation Of Olefins And Diazoacetates, *Bull Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1247.
- 55 - a) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H.; Designed Catalyst For Enantioselective Diels-Alder Addition From A C₂-Symmetrical Chiral Bis(Oxazoline)-Fe(III) Complex, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 728. b) Corey, E. J.; Ishihara, K.; Highly Enantioselective Catalytic Diels-Alder Addition

Promoted By A Chiral Bis(Oxazoline)-Magnesium Complex, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6807.

- 56 - a) Evans, D. A.; Miller, S. J.; Lectka, K.; Bis(Oxazoline)Copper(II) Complexes As Chiral Catalysts For The Enantioselective Diels-Alder Reaction, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6460. b) Evans, D. A.; Murry, J. A.; von Matt, P.; Norcross, R. D.; Miller, S. J.; C-2-Symmetric Cationic Copper(II) Complexes As Chiral Lewis-Acids - Counterion Effects In The Enantioselective Diels-Alder Reaction, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 798. c) Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Tedrow, J. S.; Cationic Bis(Oxazoline) And Pyridyl-Bis(Oxazoline)Cu(II) And Zn(II) Lewis Acid Catalysts. A Comparative Study In Catalysis Of Diels-Alder And Aldol Reactions, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7581. d) Evans, D. A.; Barnes, D. M.; Cationic Bis(Oxazoline)Cu(II) Lewis Acid Catalysts. Enantioselective Furan Diels-Alder Reaction In The Synthesis Of Ent-Shikimic Acid, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 57. e) Evans, D. A.; Shaughnessy, E. A.; Barnes, D. M.; Cationic Bis(Oxazoline)Cu(II) Lewis Acid Catalysts. Application To The Asymmetric Synthesis Of Ent-Delta(1)-Tetrahydrocannabinol, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3193.
- 57 - a) Desimoni, G.; Faita, G.; Righetti, P. P.; Sardone, N.; Catalysis With Inorganic Cations .6. The Effect Of Chiral Bis-Oxazoline-Magnesium Perchlorate Catalysts On Chemo- And Enantioselectivity Of Intramolecular Hetero Diels-Alder And Ene Reaction, *Tetrahedron* **1996**, 12019. b) Desimoni, G.; Faita, G.;

- Righetti, P. P.; The First Enantioselective Synthesis Of Both Diels-Alder Enantiomers With The Same Bis(Oxazoline)-Magnesium Perchlorate Chiral Catalyst., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3027.
- 58 - Kanemasa, S.; Oderaotoshi, Y.; Yamamoto, H.; Tanaka, J.; Wada, E.; Curran, D. P.; Cationic Aqua Complexes Of The C-2-Symmetric Trans-Chelating Ligand (R,R)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-Bis(4-Phenyloxazoline). Absolute Chiral Induction In Diels-Alder Reactions Catalyzed By Water-Tolerant Enantiopure Lewis Acids, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6454.
- 59 - a) Pouilhes, A.; Uriarte, E.; Kouklovsky, C.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Chiral Alpha-Beta-Unsaturated Oxazolines In The Asymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1395. b) Kouklovsky, C.; Pouilhes, A.; Langlois, Y.; Alpha,Beta-Unsaturated Oxazolines, A Powerful Tool In Asymmetric Diels-Alder Cycloadditions, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6672. c) Langlois, Y.; Pouilhes, A.; Captodative Alpha,Beta-Unsaturated Oxazolines As Dienophiles In The Asymmetric Diels-Alder Reaction, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1223.
- 60 - Trost, B. M.; van Vranken, D. L.; Asymmetric Transition Metal-Catalyzed Allylic Alkylations, *Chem Rev.* **1996**, 96, 395.
- 61 - von Matt, P.; Lloyd-Jones, G. C.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A.; Macko, L.; Neuburger, M.; Zehnder, M.; Ruegger, H.; Pregosin, P. S.; Enantioselective Allylic Substitution Catalyzed By Chiral [Bis(Dihydrooxazole)]Palladium Complexes - Catalyst Structure And

- Possible Mechanism Of Enantioselection, *Helv. Chim. Acta* **1995**, 78, 265.
- 62 - Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A.; C₂-Symmetrical 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(Oxazoles) And 4,4',5,5'-Tetrahydro-2,2'-Methylenebis[Oxazoles] As Chiral Ligands For Enantioselective Catalysis, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232.
- 63 - a) Larock, R. C.; Zenner, J. M.; Enantioselective, Palladium-Catalyzed Heteroannulation And Carboannulation Of Allenes Using Functionally-Substituted Aryl And Vinylic Iodides, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 482. b) Larock, R. C.; Berrios-Pena, N. G.; Fried, C. A.; Regioselective, Palladium-Catalyzed Heteroannulation And Carboannulation Of 1,2-Dienes Using Functionally Substituted Aryl Halides, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2615.
- 64 - Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J.; Enantioselective Synthesis Of Succinic Acids And Gamma-Lactones Via Palladium-Catalyzed Allylic Substitution-Reactions, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 2535.
- 65 - Dawson, G. J.; Williams, J. M. J.; Coote, S. J.; Palladium-Catalyzed Allylic Substitution-Reactions Of Prochiral And Racemic Allyl Acetates, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 461.
- 66 - Evans, D. A.; Murry, J. A.; Kozlowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C.; C₂-Symmetric Copper(II) Complexes As Chiral Lewis Acids. Catalytic Enantioselective Aldol Additions Of Enolsilanes To Pyruvate Esters, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7893.

- 67 - Brownbridge, P.; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Kang, G. J.; Chemistry Of Enol Silyl Ethers - A General-Synthesis Of 3-Hydroxyhomophthalates And A Biomimetic Synthesis Of Sclerin .12, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 688.
- 68 - Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M.; Directed Reduction Of Beta-Hydroxy Ketones Employing Tetramethylammonium Triacetoxyborohydride, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3560.
- 69 - Jiang, Y.; Jiang, Q.; Zhu, G.; Zhang, X.; Highly Effective NPN-Type Tridentate Ligands for Asymmetric Transfer Hydrogenation of Ketones *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 215.
- 70 - Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A.; C2-Symmetrical 4,4',5,5'-Tetrahydrobi(Oxazoles) And 4,4',5,5'-Tetrahydro-2,2'-Methylenebis[Oxazoles] As Chiral Ligands For Enantioselective Catalysis, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 232.
- 71 - Alen, J. V.; Bower, J. F.; Williams, J. M. J.; Enantioselective Palladium-Catalyzed Allylic Substitution - Electronic And Steric Effects Of The Ligand, *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1895.
- 72 - Pinheiro, S.; Ferreira, V. F.; Approaches In Asymmetric Synthesis, *Quim. Nova* **1998**, 21, 312.
- 73 - TenBrink, R. E.; A Method For The Preparation Of Stereochemically Defined Psi[Ch2o] Pseudodipeptides, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 418.
- 74 - Wu, S.; Takeya, R.; Eto, M.; Tomizawa, C.; Insecticidal Activity Of Optically-Active 1,3,2-Oxazaphospholidine 2-Sulfides And 1,3,2-Benzodioxaphosphorin 2-Sulfides, *J. Pestic. Sci.* **1987**, 12, 221.

- 75 - O'Donnel, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Huffman, J. C.; Selective Monophenylation Of An Active Methylene Compound, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3909.
- 76 - Karrer, P.; Portman, P.; Suter, M.; *L-Valinol Und L-Tyrosinol, *Helv. Chim. Acta* **1949**, 32, 1156.
- 77 - Nelson, W. L.; Wennerstron, J. E.; Absolute-Configuration Of 2-Alkylaminomethylbenzodioxans, Competitive Alpha-Adrenergic Antagonists, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 921.
- 78 - McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; A Convenient Reduction Of Amino-Acids And Their Derivatives, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.
- 79 - Abiko, A.; Masamune, S.; An Improved, Convenient Procedure For Reduction Of Amino-Acids To Aminoalcohols - Use Of NaBH₄-H₂SO₄ *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5517.
- 80 - Seki, H.; Koga, K.; Matsuo, H.; Yamada, S.; *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 995.
- 81 - Karrer, P.; Naik, A. R.; Delta-3,5-Cholestadien-7-On Aus Rindsleber, *Helv. Chim. Acta* **1948**, 31, 1617.
- 82 - Delair, P.; Einhorn C; Einhorn, J.; Synthesis Of Beta-Amino Alcohols Derived From L-Valine, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4680.
- 83 – Sugai, T.; Katoh, O.; Ohta, H., Chemoenzymatic Synthesis Of (R,R)-(-)-Pyrenophorin, *Tetrahedron*, 1995, 51, 11987.
- 84 – Temba, E. S. C.; Oliveira, I. M. F.; Donnici, C. L., Álcoois quirais: Métodos Químicos e Catalíticos de obtenção por Redução Assimétrica, *Quim. Nova*, **2003**, 26, 112-122.

- 85 – Wu Sy, Takeya R, Eto M, Tomizawa C Insecticidal Activity Of Optically-Active 1,3,2-Oxazaphospholidine 2-Sulfides And 1,3,2-Benzodioxaphosphorin 2-Sulfides *Journal Of Pesticide Science* **1987**,12 (2): 221-227
- 86 – Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D.J. Asymmetric alkylation reactions of chiral imide enolates. A practical approach to the enantioselective synthesis of .alpha.-substituted carboxylic acid derivatives *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1737.
- 87.- Meyers, A. I.; Dickman, D.A .; Bailey, T. R.. Asymmetric Synthesis Of 2-Alkyl Pyrrolidines And Piperidines. Synthesis Of (+)-Metazocine *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7974.
- 88.- O'donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y.A .; Huffman, J.C.. Selective Monophenylation Of An Active Methylene Compound. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3909.
- 89 a).Fisher, G. B.; Goralki, C. T.;Nicholson, L. W.; Hasha, D. L.; Zaketti, D.; Barcthan, S.. Boranes In Synthesis. 5. The Hydroboration Of Enamines With Mono- And Dialkylboranes. Asymmetric Synthesis Of .Beta.-Amino Alcohols Of Moderate Enantiomeric Purity From Aldehyde Enamines. *J. Org. Chem.*; **1995**; 60(7); 2026-2034.
- 90 – Prasad, B. A. S.; Kanth, B. J. V.; Periasamy, M., Convenient methods for the reduction of amides, nitriles, carboxylic esters, acids and hydroboration of alkenes using NaBH₄/I₂system *Tetrahedron* **1992**, 48, 4623.
- 91 – Atsushi Abiko, and Satoru Masamune., An improved, convenient procedure for reduction of amino acids to aminoalcohols: Use of NaBH₄-H₂SO₄ *Tetrahedron Lett.***1992**, 33, 5517.

- 92 – Nicolas, E.; Russell, K. C.; Hruby, V. J., Asymmetric 1,4-addition of organocuprates to chiral α,β -unsaturated N-acyl-4-phenyl-2-oxazolidinones: a new approach to the synthesis of chiral β -branched carboxylic acids *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 766.
- 93 - Periasamy, M.; Thirumalaikumar, M, Methods of Enhancement of Reactivity and Selectivity, of Sodium Borohydride for Applications in Organic Synthesis. *J. Organomet. Chem.*, **2000**, 609, 137-151.
- 94 – Mckennon, M. J.; Meyers, A. I, A Convenient Reduction of Amino Acids and Their Derivatives, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3568-3571
- 95 - Poindexter, G. S.; Meyers, A. I.. Reduction Of Amino Acids To Amino Alcohols. A Comparison Of Various Methods With Regard To Potential Racemization. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 40, 3527-3528.
- 96 – Aldrich Chemical Catalog. **1998-1999**.
- 97- Bhaskar, J. V. Kanth, M. P., Selective reduction of carboxylic acids into alcohols using sodium borohydride and iodine. *J. Org. Chem.*; **1991**; 56(20); 5964-5965
- 98a - a) Fujihara, H.; Mima, H.; Erata, T.; Furukawa, N.; Formation, Characterization And Reactivity Of A Selenazocine Dication [R₂Se⁺-N⁺R₃] From N-Methyl-5H,7H-Dibenzo[B,G][1,5]Selenazocine, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 98. b) Fujihara, H.; Mima, H.; Erata, T.; Furukawa, N.; First Isolation And Crystal-Structure Of Heavier Chalcogenonium Cations (RSe⁺), RTe⁺) Stabilized By 2 Neighboring Amino-Groups, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10153. c) Fujihara, H.; Uehara, T.; Furukawa, N.; New Chalcogenotelluroxides From SH,7H-

Dibenzo[Bg][1,5]Tellurazocine And Related Hypervalent Azatelluranes - The First Molecular-Structure Of A Selenotelluroxide, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6388. d) Iwaoka, M.; Tomoda, S.; Structural Characterization Of Areneselenenyl Chloride Stabilized By The Stereoelectronic Effect Of An Intramolecular Nitrogen Atom, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5299. e) Fujihara, H.; Tanaka, H.; Furukawa, N.; Se-Demethylation From 8-Dimethylamino-1-Methylselanyl-Naphthalene And Its Se-Oxide - An X-Ray Structure Of A Stable Selenenic Anhydride With A 8-Dimethylamino-1-Naphthyl Ligand - Peri Se-Center-Dot-Center-Dot-Center-Dot-N Interaction, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1995**, 2, 2375. f) Nakanishi, W.; Hayashi, S.; Toyota, S.; Structure Of Bis[8-(Phenylselanyl)Naphthyl] Diselenide: First Linear Alignment Of Four Se Atoms As A Four-Centre Six-Electron Bond, *Chem. Commun.* **1996**, 371. g) Nakanishi, W.; Hayashi, S.; Sakaue, A.; Ono, G.; Kawada, Y.; Attractive Interaction Caused By The Linear F Center Dot Center Dot Center Dot Se-C Alignment In Naphthalene Peri Positions, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3635. h) Sudha, N.; Singh, H. B.; Intramolecular Coordination In Tellurium Chemistry, *Coord. Chem. Rev.* **1994**, 135/136, 469. i) McWhinnie, W. R.; Sadekov, I. D.; Minkin, V. I.; *Sulfur reports* **1996**, 18, 295. j) Mugesh, G.; Singh, H. B.; Butcher, R. J.; Non-Bonded S Center Dot Center Dot Center Dot N Interactions In Organosulfur Derivatives: Crystal And Molecular Structures Of [2-(4,4-Dimethyl-2-Oxazoliny)Phenyl] Benzyl Sulfide And Bis[2-(4,4-

Dimethyl-2-Oxazoliny]Phenyl] Sulfide, *J. Chem. Res-S* (8) **1999**, 472.

- 98b a) Wilson, S. R.; Zucker, P. A.; Huang, R. R. C.; Soector, A.; Development Of Synthetic Compounds With Glutathione-Peroxidase Activity, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 5936. b) Galet, V.; Bernier, J. L; Henichart, J. P.; Lesieur, D.; Abadie, C.; Rochette, L.; Lindenbaum, A.; Chalas, J.; Faverie, J. F. R.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; Benzosenazolinone Derivatives Designed To Be Glutathione-Peroxidase Mimetics Feature Inhibition Of Cyclooxygenase/5-Lipoxygenase Pathways And Antiinflammatory Activity, *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2903. c) Iwaoka, M.; Tomoda, S.; A Model Study On The Effect Of An Amino Group On The Antioxidant Activity Of Glutathione-Peroxidase, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116,
- Kienitz, C. O.; Jones, P. G.; Coordination chemistry of 2,2'-dipyridyl diselenide: X-ray crystal structures of PySeSePy , $[\text{Zn}(\text{PySeSePy})\text{Cl}_2]$, $[(\text{PySeSePy})\text{Hg}(\text{C}_6\text{F}_5)_2]$, $[\text{Mo}(\text{SePy})_2(\text{CO})_3]$, $[\text{W}(\text{SePy})_2(\text{CO})_3]$, and $[\text{Fe}(\text{SePy})_2(\text{CO})_2]$ ($\text{PySeSePy}=\text{C}_5\text{H}_4\text{NSeSeC}_5\text{H}_4\text{N}$; $\text{SePy}=[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}(2\text{-Se})\text{-N,Se}]$), *Inorg. Chem.* **1996**, 35,3990. b) Jones, P. G.; Laube, J.; Thone, C. Organometallic selenolates .5. Synthesis and complexing properties of 2-propene- and 2-methyl-2-propeneselenolato molybdenum and tungsten compounds. Crystal structures of $\text{cp}(\text{CO})_3\text{WSeCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$,

[cp(CO)(2)MoSeCH2C(CH3)=CH2](2), [cp(CO)(3)Mo(mu-SeCH2C(CH3)=CH2)W(CO)(5)], *J. Org. Chem.* **1997**, 36, 2097. c) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Singh, J. D.; Fukuzawa, S.; Ohe, K.; Uemura, S.; Novel chiral ligands, diferrocenyl dichalcogenides and their derivatives, for rhodium- and iridium-catalyzed asymmetric hydrosilylation, *Organometallics* **1996**, 15, 370. d) Nishibayashi, Y.; Singh, J. D.; Segawa, K.; Fukuzawa, S.; Uemura, S.; Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydrosilylation Of Ketones Using New Diferrocenyl Dichalcogenides (R,S)-([EC(5)H(3)CHMe(NMe(2))]Fe(C5H5))(2) (E=S, Se, Te), As Chiral Ligands, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1375.

98c - a) Khasnis, D. V. V.; Burettea, M.; Emge, T. J.; Brennan, J. G.; 2,2'-Bipyridine Complexes Of The Lithium Chalcogenolates Li(Eph) And Li(Nc(5)H(4)E-2) (E=S Or Se), *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1995**, 45. b) Bonasia, P. j.; Arnold, J.; Synthesis And Characterization Of Sterically Encumbered Li, Na, And K-Aryl Tellurolates, Anc Pt(II), Ir(I), And Cd(II) Derivatives, *J. Organomet. Chem.* **199** 147.

99a - a) Cheng, Y.; Emge, T. J.; Brennan, J. G.; Polymeric Cd(Se-2-NC5H4)2 And Square-Planar Hg(Se-2-NC5H4)2 - Volatile Cvd Precursors To II-VI Semiconductors, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 3711. b) Cheng, Y.; Emge, T. J.; Brennan, J. G.; Pyridineselenolate complexes of tin and lead: Sn(2-SeNC5H4)(2), Sn(2-SeNC5H4)(4), Pb(2-SeNC5H4)(2), and Pb(3-Me(3)Si-2-SeNC5H3)(2). Volatile CVD precursors to group

IV group VI semiconductors, *Inorg. Chem.* **1996.**, 35, 342. c) Cheng, Y.; Emge, T. J.; Brennan, J. G.; Pyridineselenolate complexes of copper and indium: Precursors to CuSe_x and In₂Se₃, *Inorg. Chem.* **1996.**, 35, 7339. d) Kaur, R.; Singh, H. B.; Patel, R. P.; Kulshreshtha, S. K.; Synthesis, characterization and molecular structures of monomeric selenolato complexes of mercury with nitrogen-containing chelating ligands, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1996**, 461.

99b – a) Mugesh, G.; Singh, H. B.; Butcher, r. J.; Synthesis and characterization of monomeric telluroolato complexes of zinc and cadmium: crystal and molecular structure of bis[2-(4,4-dimethyl-2-oxazoliny)phenyl]ditelluride, *J. Organomet. Chem.* **1999**, 243-244.

b) Mugesh, G.; Singh, H. B.; Patel, R.P. Synthetis and Structural Characterization of Monomeric Selenolato Complexes of Zinc, Cadmium and Mercury, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2663-2669.

c) Peer, M.; Jong, J. C.; Kiefer, M.; Langer, T. and col.; Preparation of Chiral Phosphorus, sulfur and selenium Containing 2-Ariloxazolines, *Tetraheron*, **1996**, 52, 7547-7583.

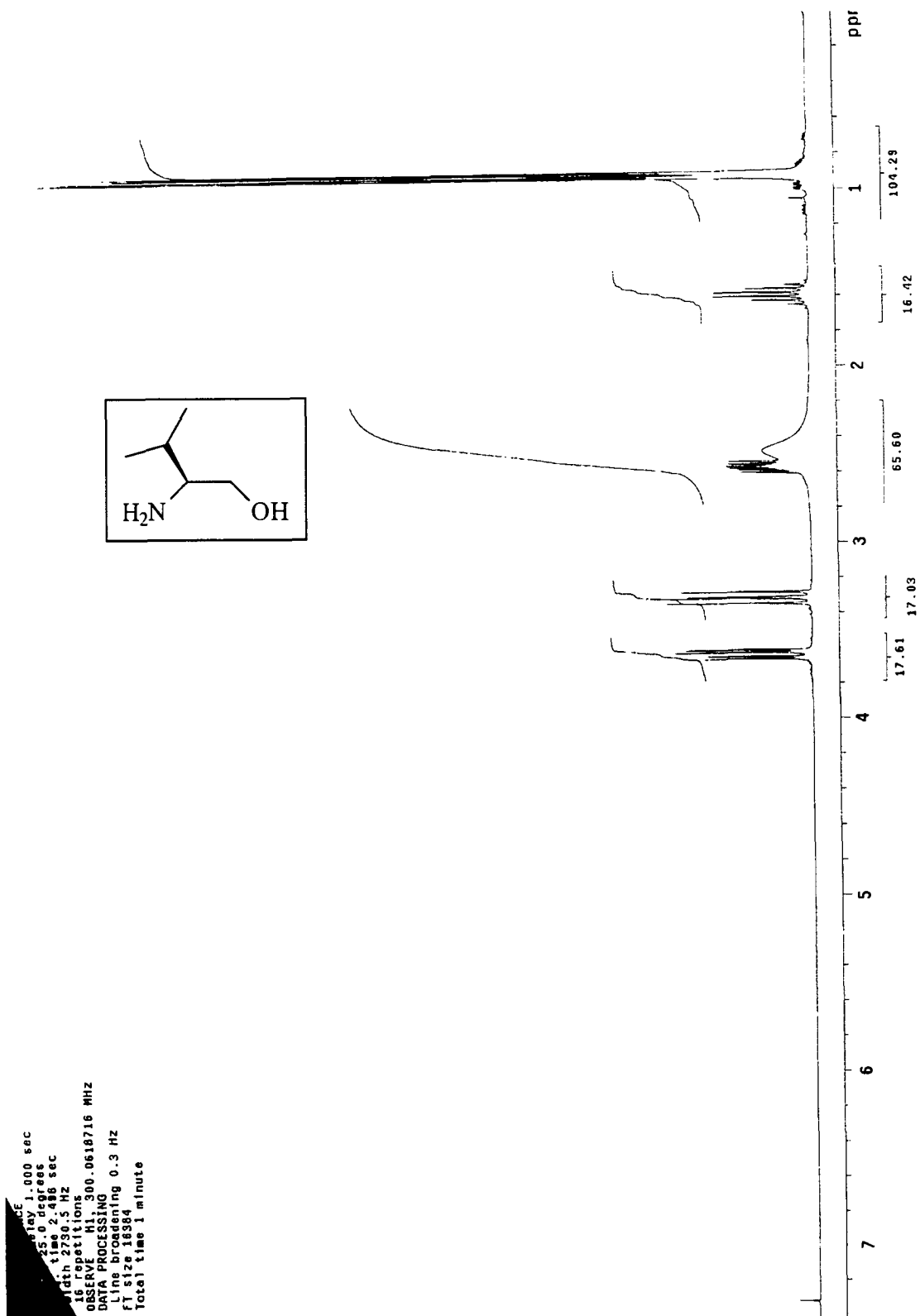
d) Hope, E.G.; Levason, W.; Recer: Develoment in the Coordination of Selenium and Tellurium Ligands, *Chem Rev.* **1998**, 122, 106-170.

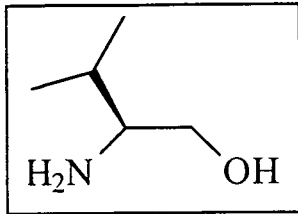
e)- Patai, S.; Rappoport, Z. The Chemiistry selenium and Tellurium Compounds, *Eds.; Wley:Chichester*, **1986**, Vol. 1, 1987, Vol. 2.

100 – Mugesh, G.; Singh, H.B.; Heteroatom-Directed Aromatic Lithiation: A versatile Route to the Syntesis of Organochalcogen (Se, Te)

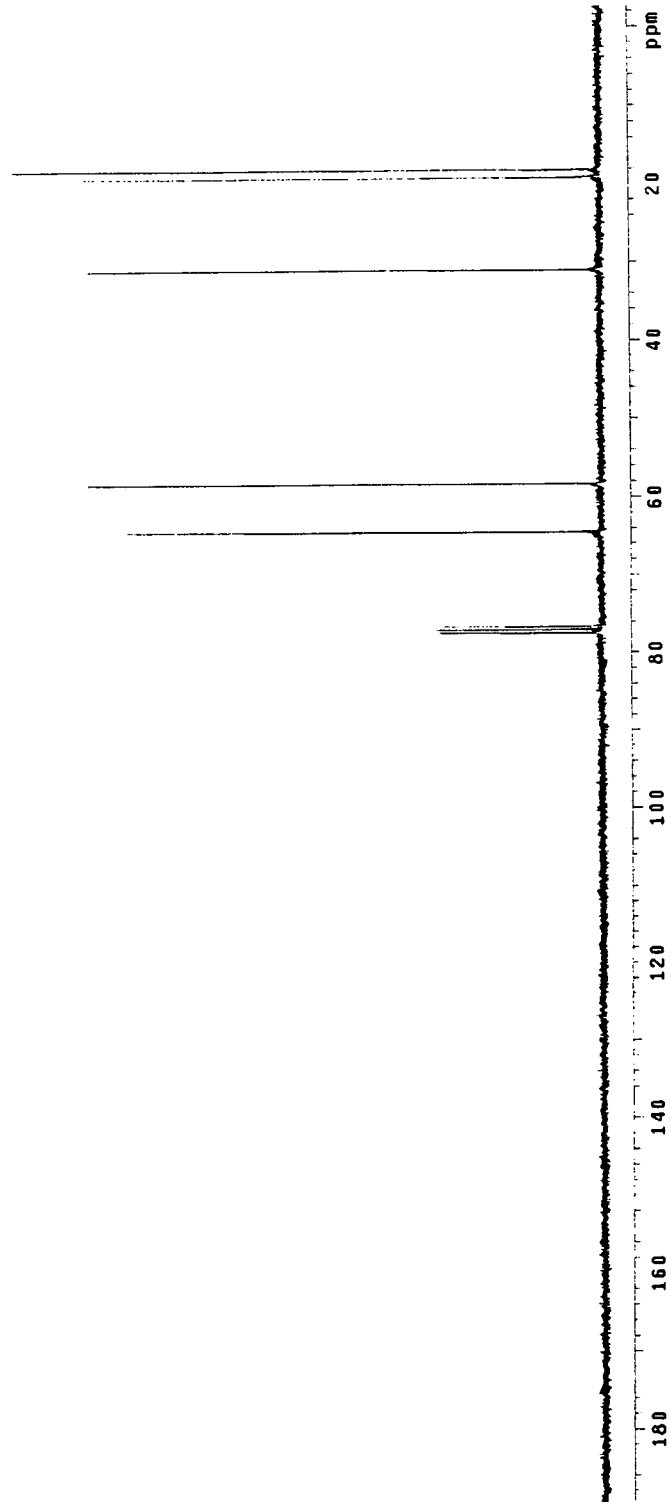
- Compounds, Mugesh, G.; Singh, H.B. *Acc.Chem. Res.* **2002**, 35, 229-236.
- 101 – Patai, S.; Rappoport, Z.; The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds, , Eds.; *Wley:Chichester*, **1986**, Vol. 1, **1987**, Vol. 2.
- 102 – Back, T.G., Organoselenium Chemistry – A practical Approach; Ed.; Oxford University Press: Oxford, **1999**.
- 103 – Wirth, T., Organoselenium Chemistry in Stereoselective Reactions. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2000**, 39, 3740-3749.
- 104 - Mugesh, G.; Panda, A.; Singh, H. B.; Punekar, N. S.; Butcher, R. J., Glutathione Peroxidase-Like Antioxidant Activity of Diaryl Diselenides: A Mechanistic Study, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 839-850.
- 105 – Mugesh, G.; Singh, H. B.; Patel, R. P.;; Butcher, R. J., Synthesis and Characterization of Monomeric Selenelato Complexes Of Zinc, Cadmium, and Mercury, *Inorg. Chem.* **1998**, 37, 2663-2669.
- 106 - Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Purification of Laboratory Chemicals, 3rd Edition, **1973**.

VII – ESPECTROS SELECCIONADOS

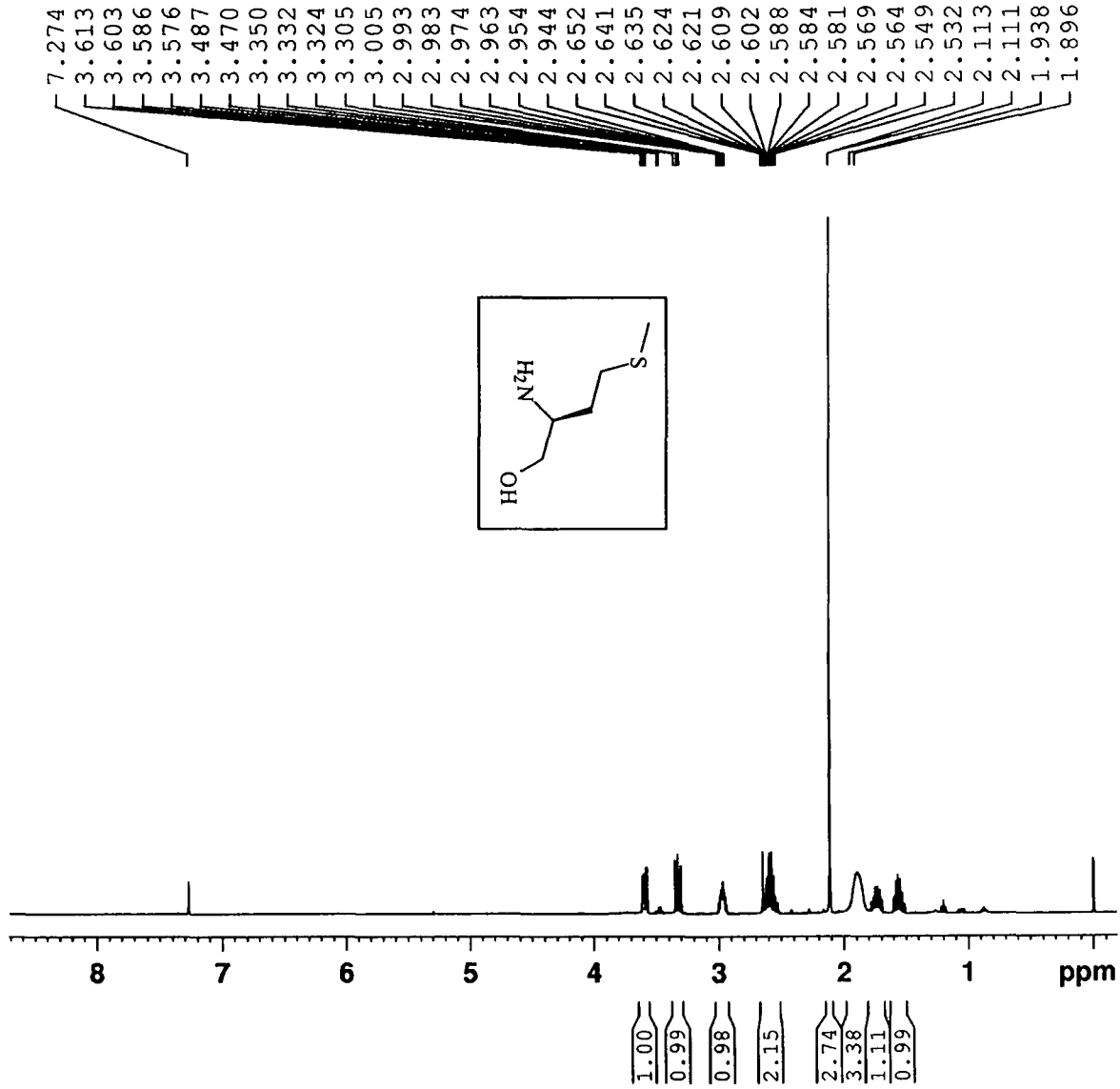
Espectro de RMN de ^1H do (S)-(-)-Valinol

Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-valinol

01V-C13
 Solvent: CDCl₃
 Ambient temperature
 GEMINI-300BB "station1"
 PULSE SEQUENCE
 Relax delay 1.000 sec
 Pulse 30.0 degrees
 Acq. time 0.600 sec
 Width 18761.7 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13, 75.4506238 MHz
 DECUPLE 31, 300.0833905 MHz
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 1.0 Hz
 FT size 32768
 Total time 6 minutes



Espectro de RMN de ¹H do (S)-(-)-Metioninol

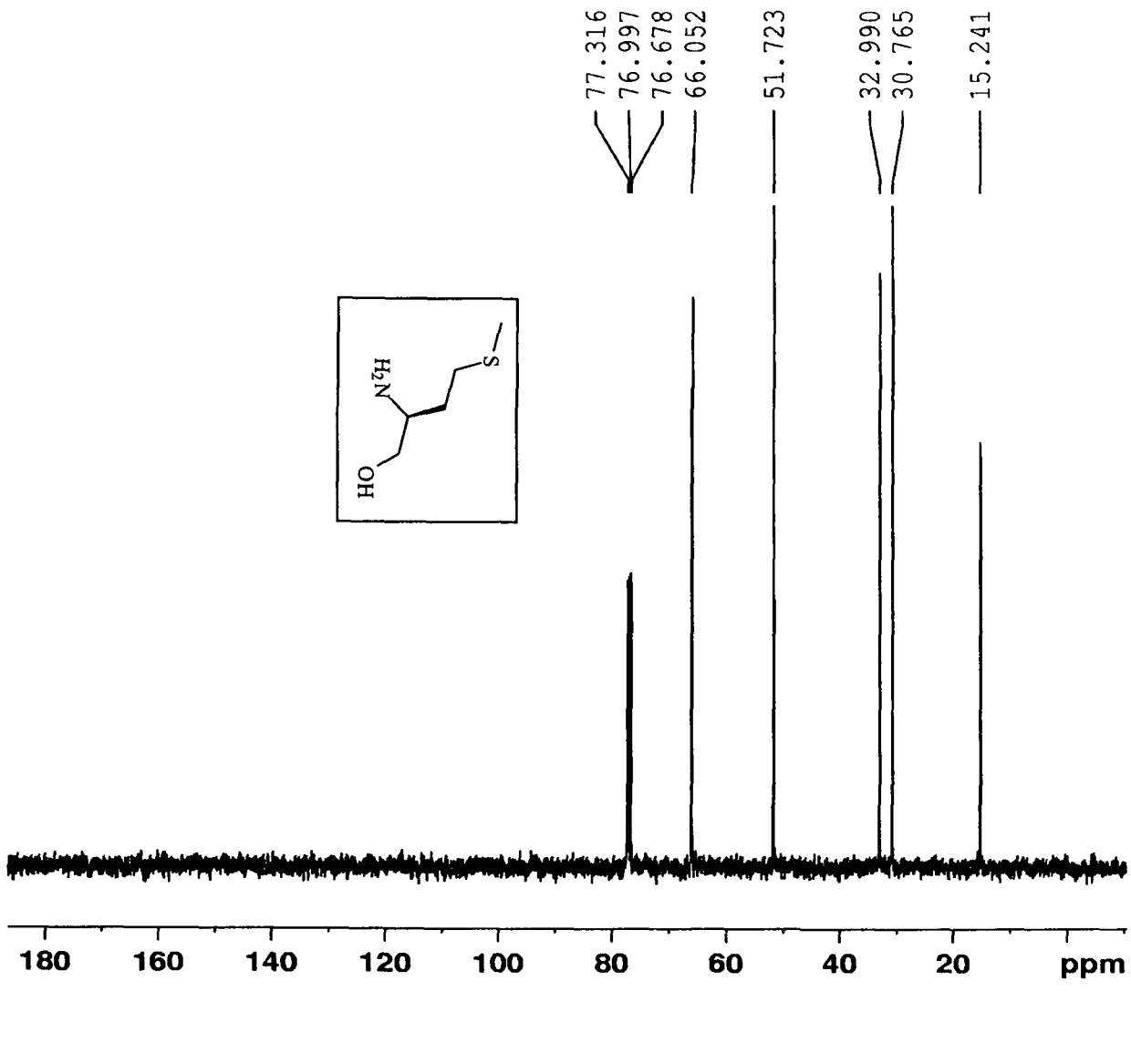


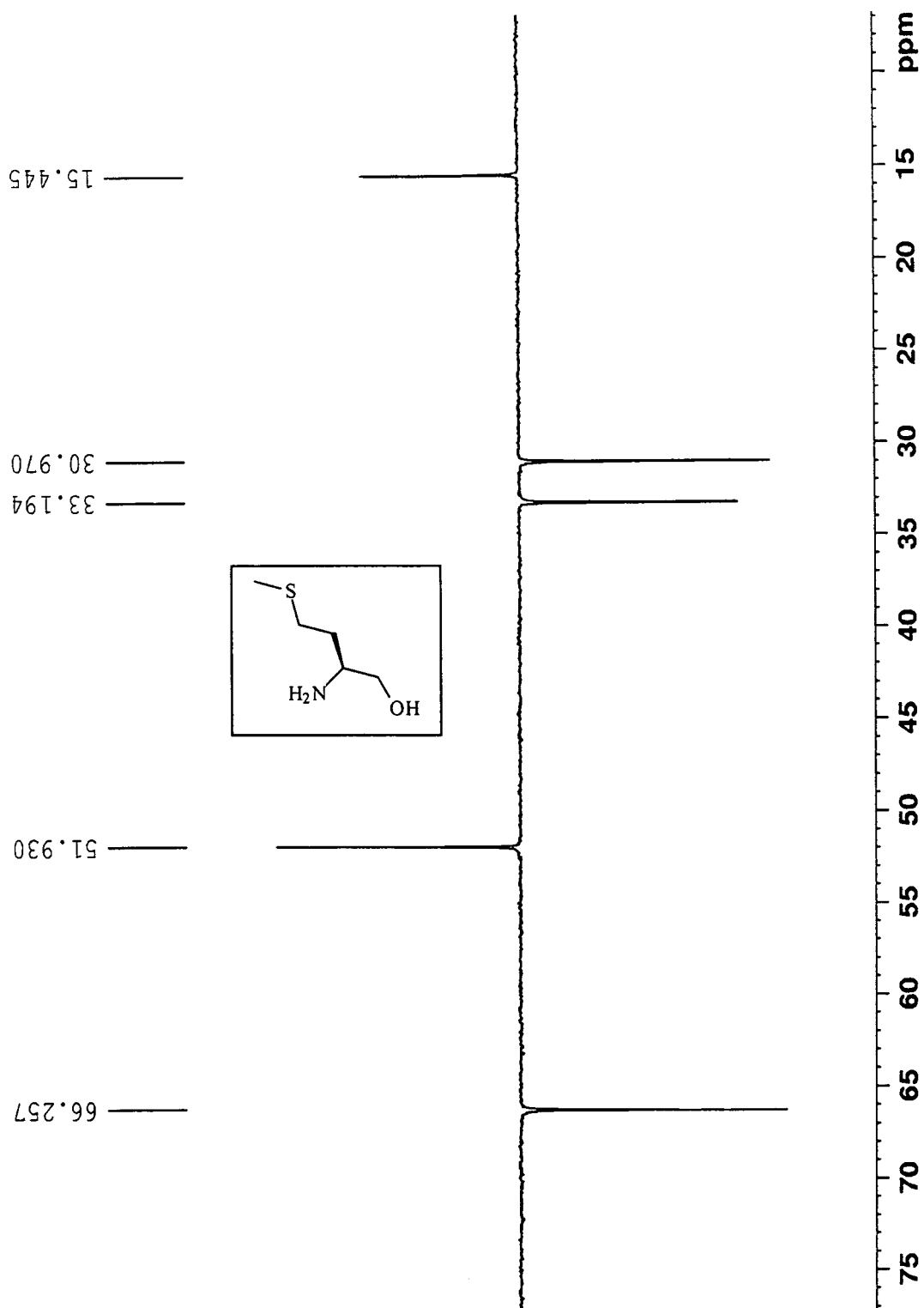
Current Data Parameters
 NAME Metioninol2004
 EXPNO 1
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20040402
 Time 16.17
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm Multinucl
 PULPROG zg
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 10
 DS 0
 SWH 4370.629 Hz
 FIDRES 0.066691 Hz
 AQ 7.4973683 sec
 RG 14.3
 DW 114.400 usec
 DE 6.00 usec
 TE 300.0 K
 D1 1.0000000 sec
 MCREST 0.0000000 sec
 MCWRK 0.01500000 sec

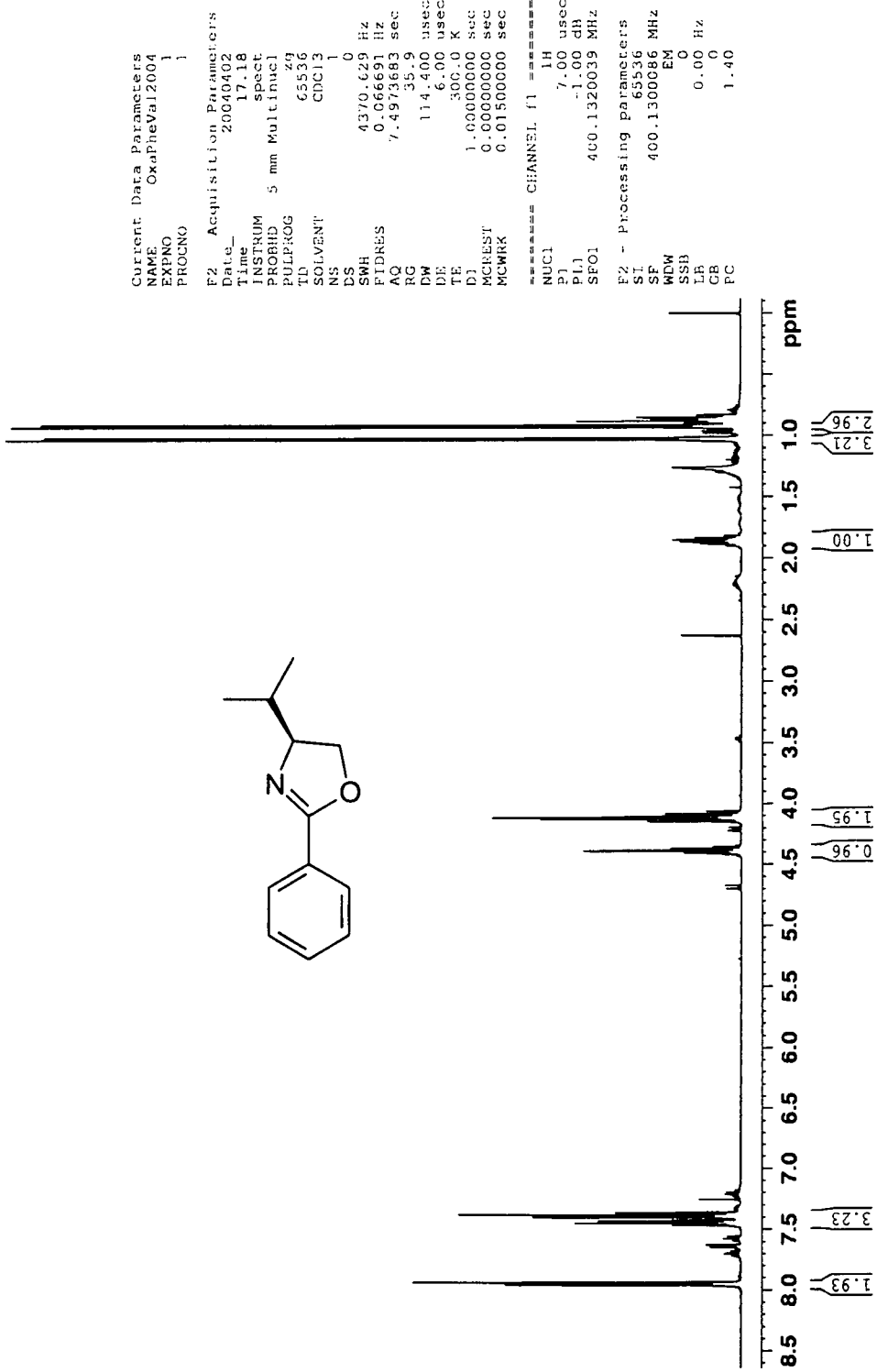
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 7.00 usec
 PL1 -1.00 dB
 SFO1 400.1320039 MHz

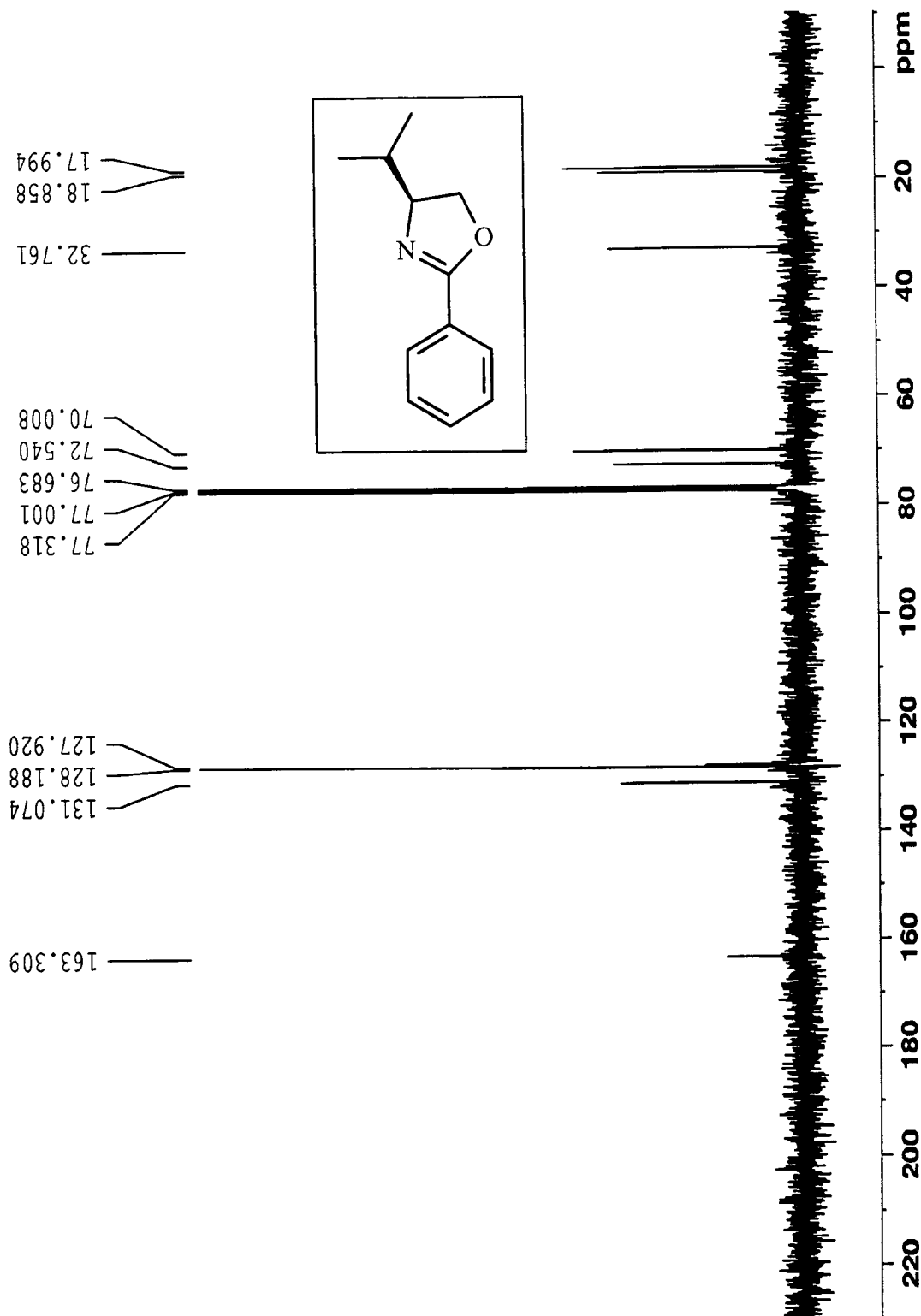
F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1300035 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.20 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectro de RMN de ^{13}C do (S)-(-)-Metioninol

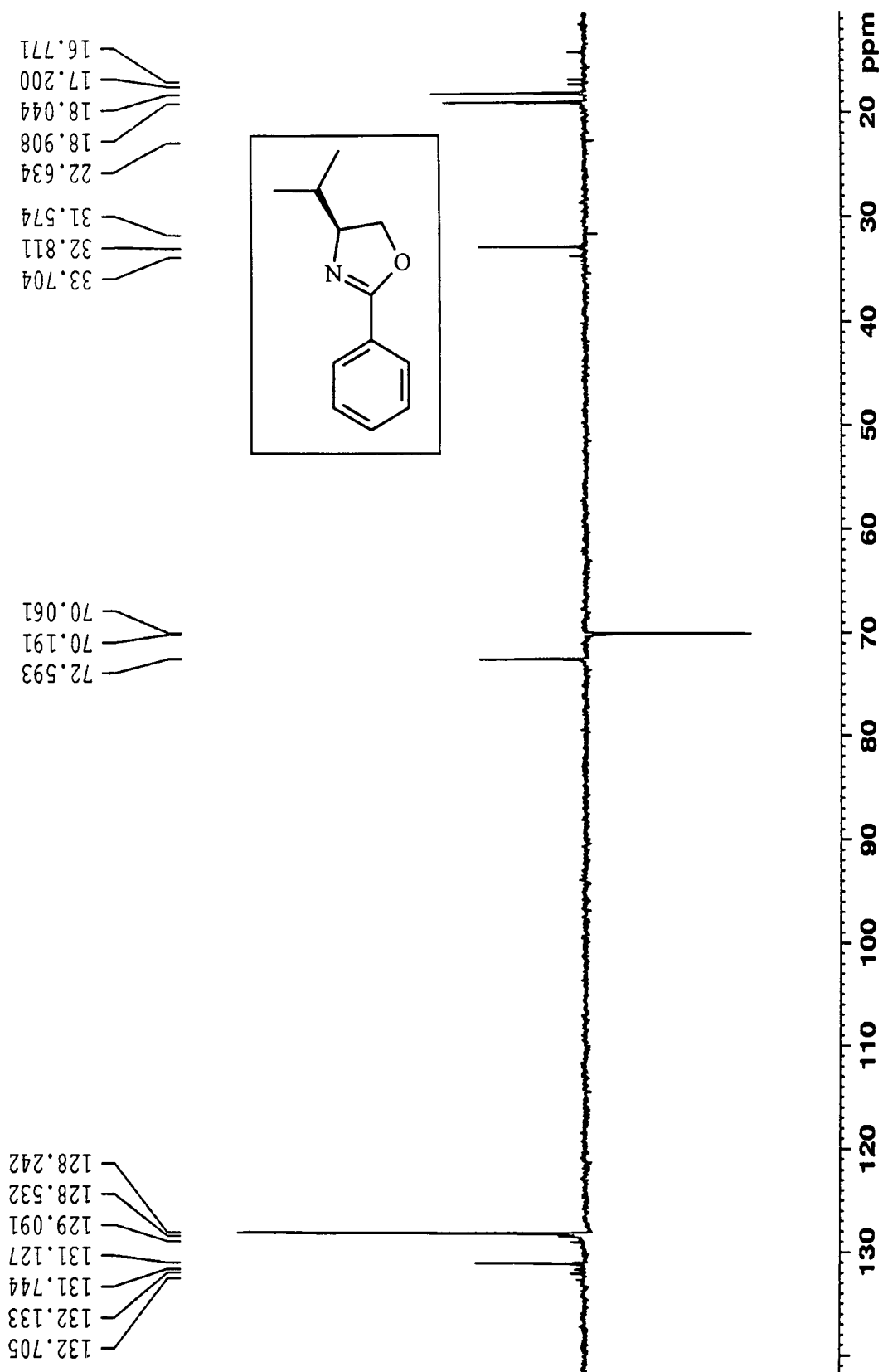
Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT – 135 do (S)-(-)-Metioninol

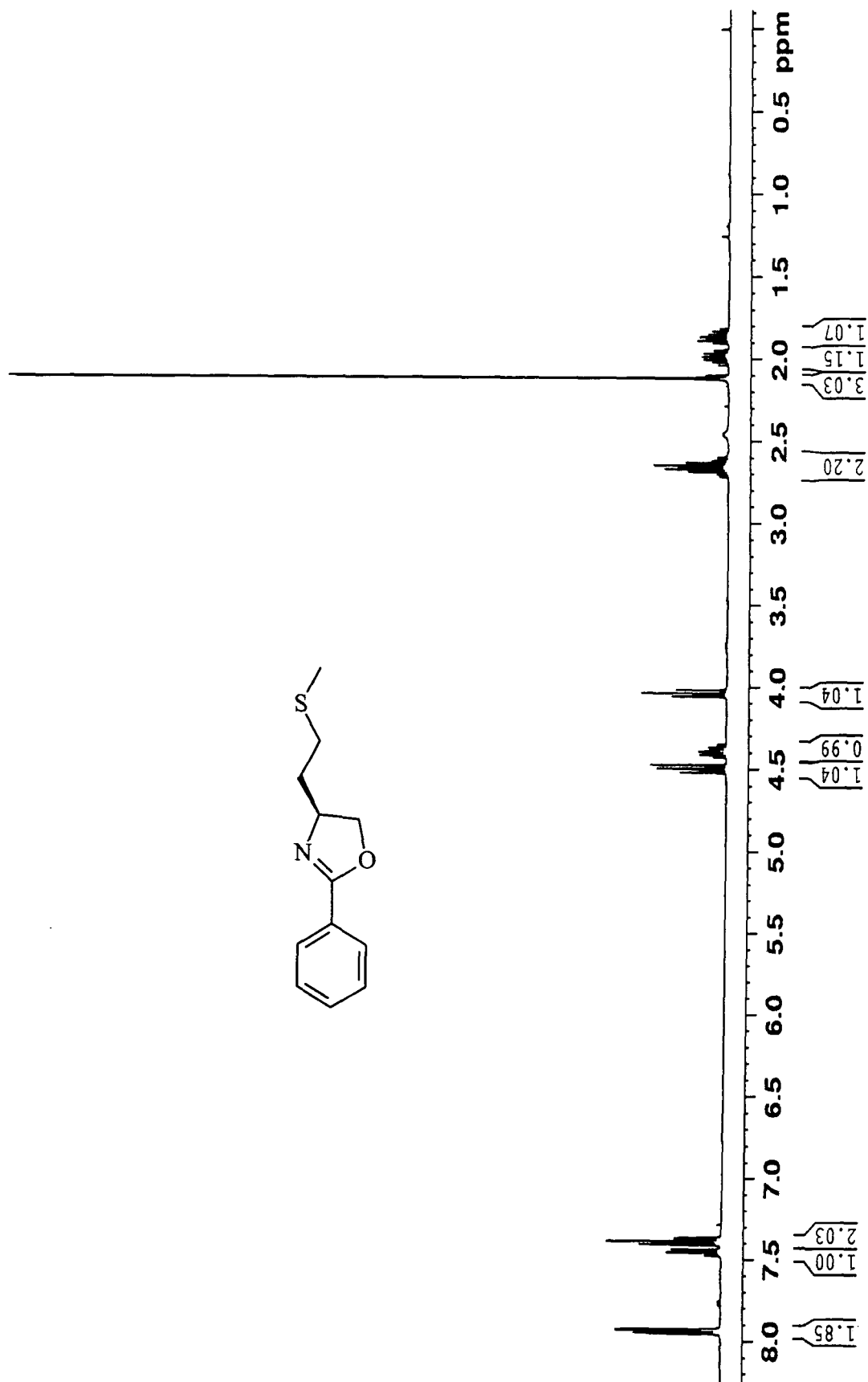
Espectro de RM de ¹H da 4-isopropil-2-feniloxazolina



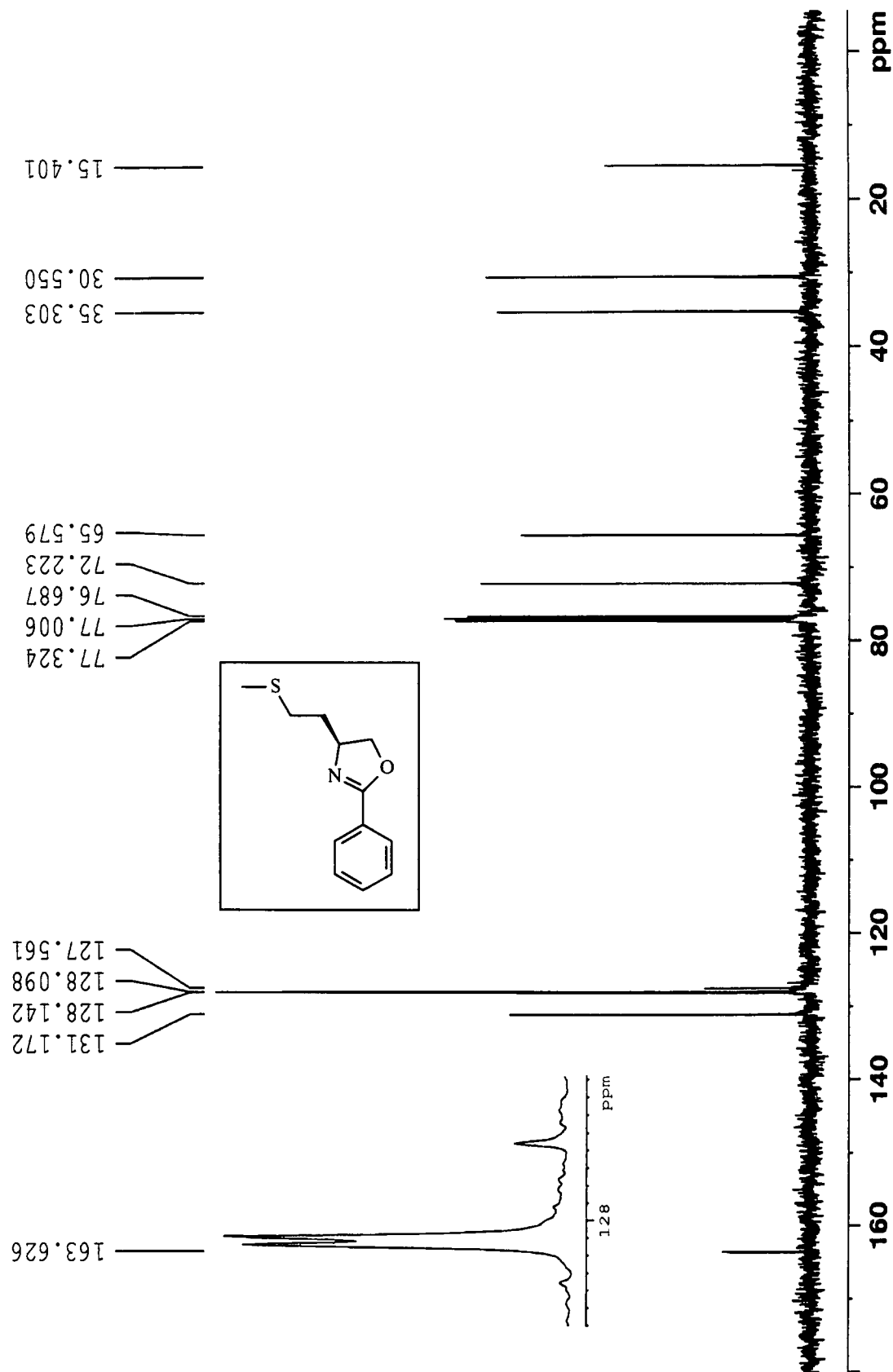
Espectro de RMN de ^{13}C da 4-ispropil-2-feniloxazolina

Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135° da 4-isopropil-2-feniloxazolina

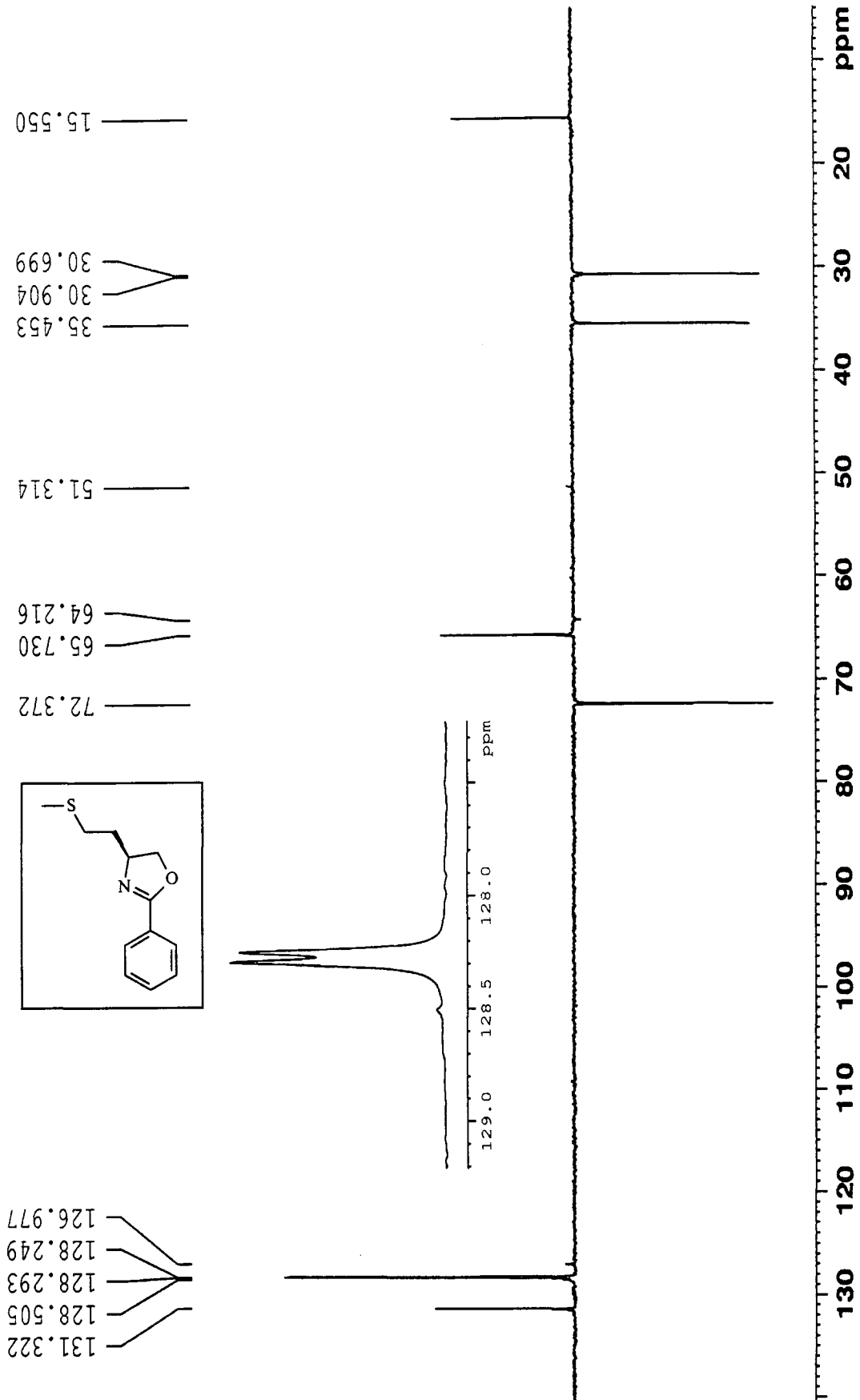


Espectro de RMN de ^1H da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina

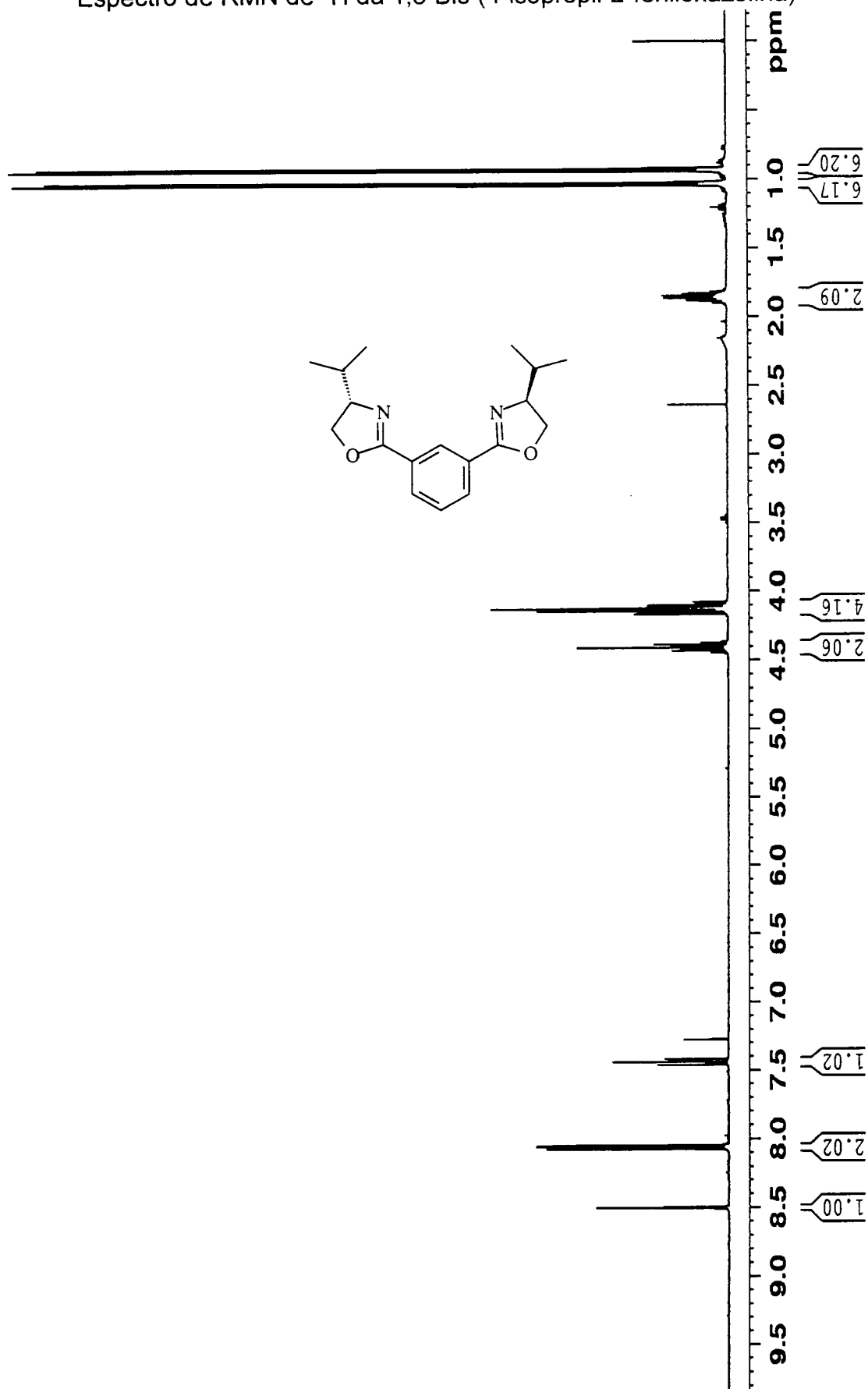
Espectro de RMN de ^{13}C da (S)-4-tiometilbutil-2-feniloxazolina



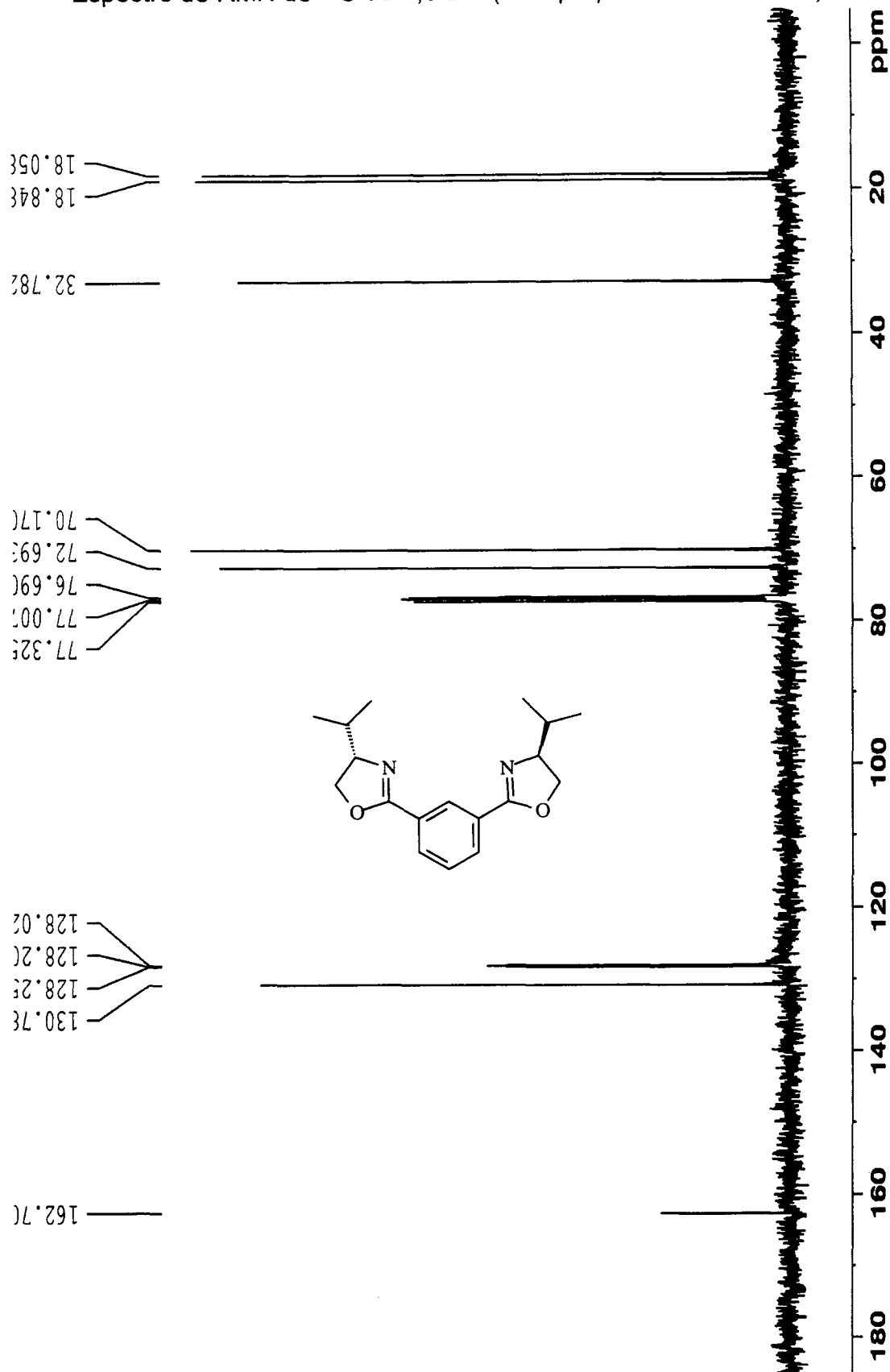
Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT-135 da 4-tiometilbutil-2-feniloxazolina



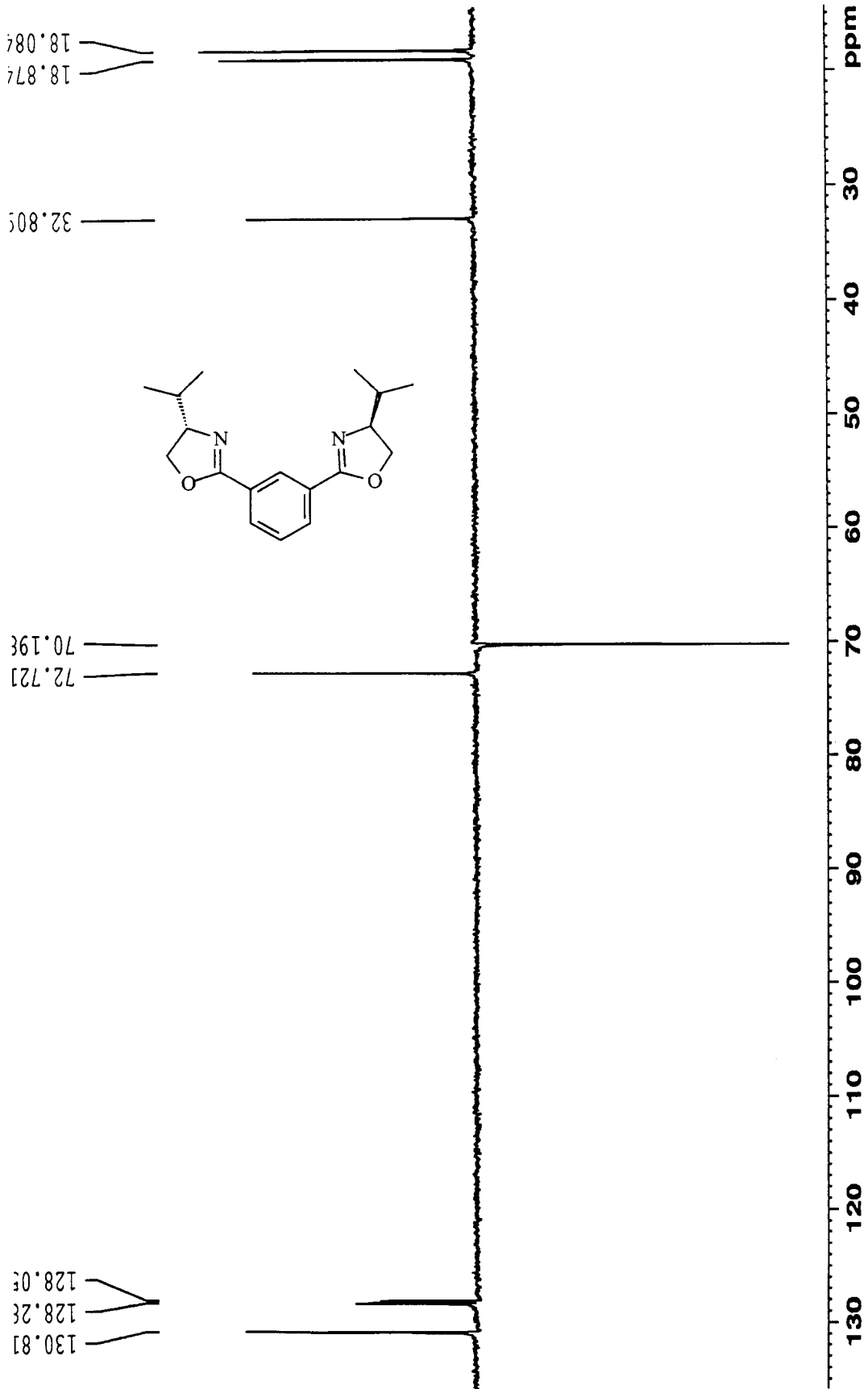
Espectro de RMN de ^1H da 1,3-Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)



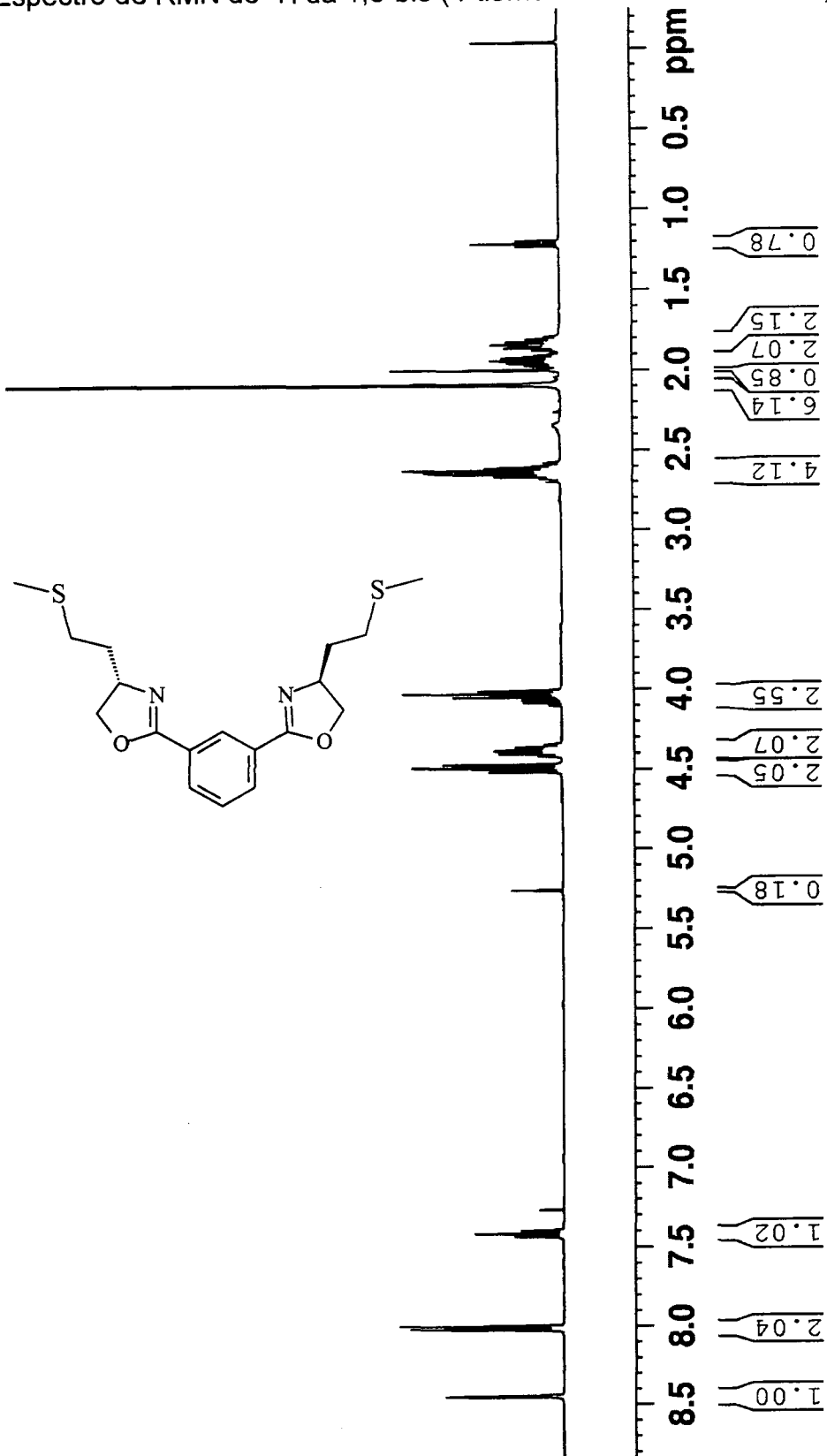
Espectro de RMN de ¹³C da 1,3-Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)



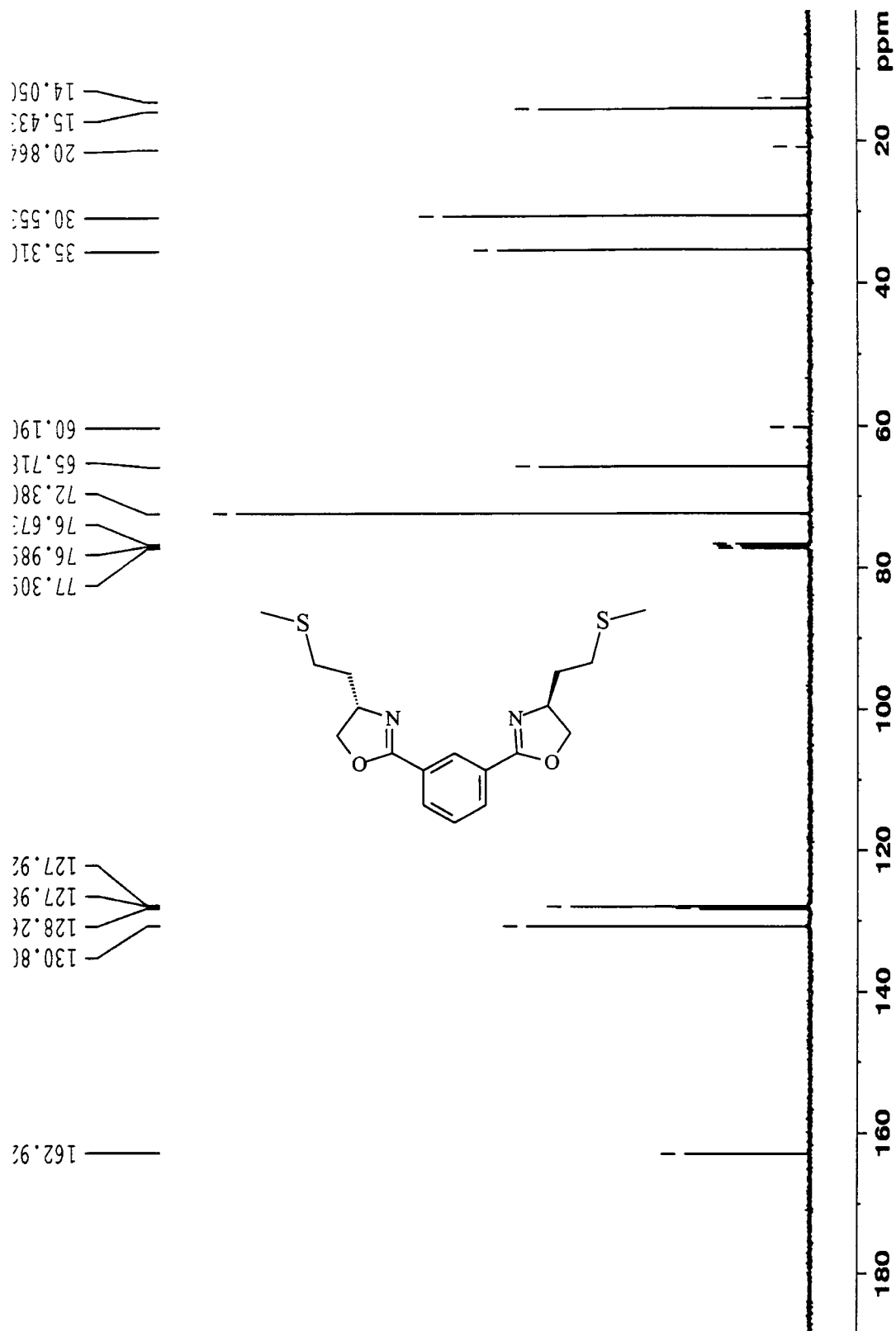
Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 da 1,3-Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)



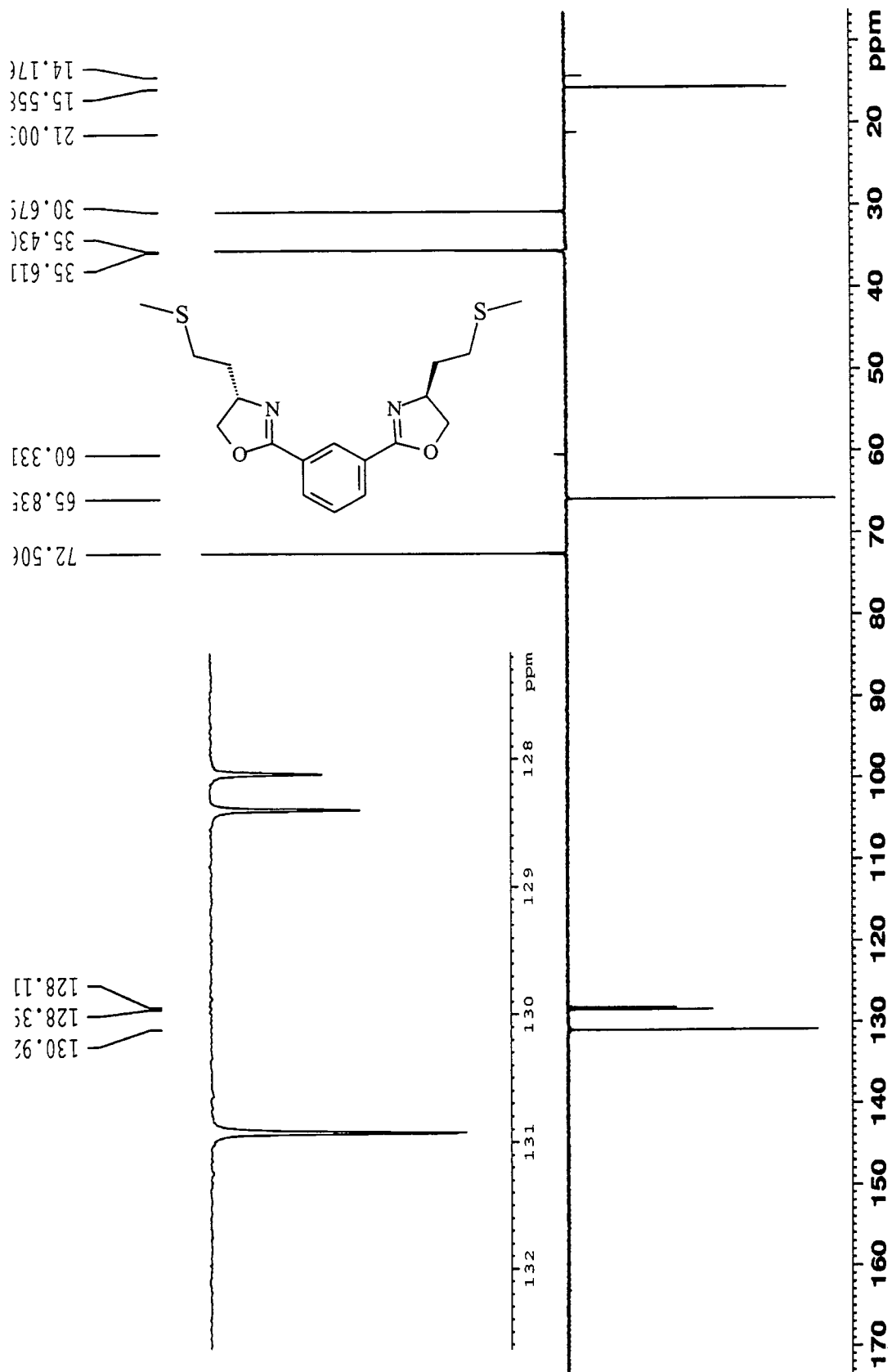
Espectro de RMN de ^1H da 1,3-bis-(4-tiometibutil-2-feniloxazolina)



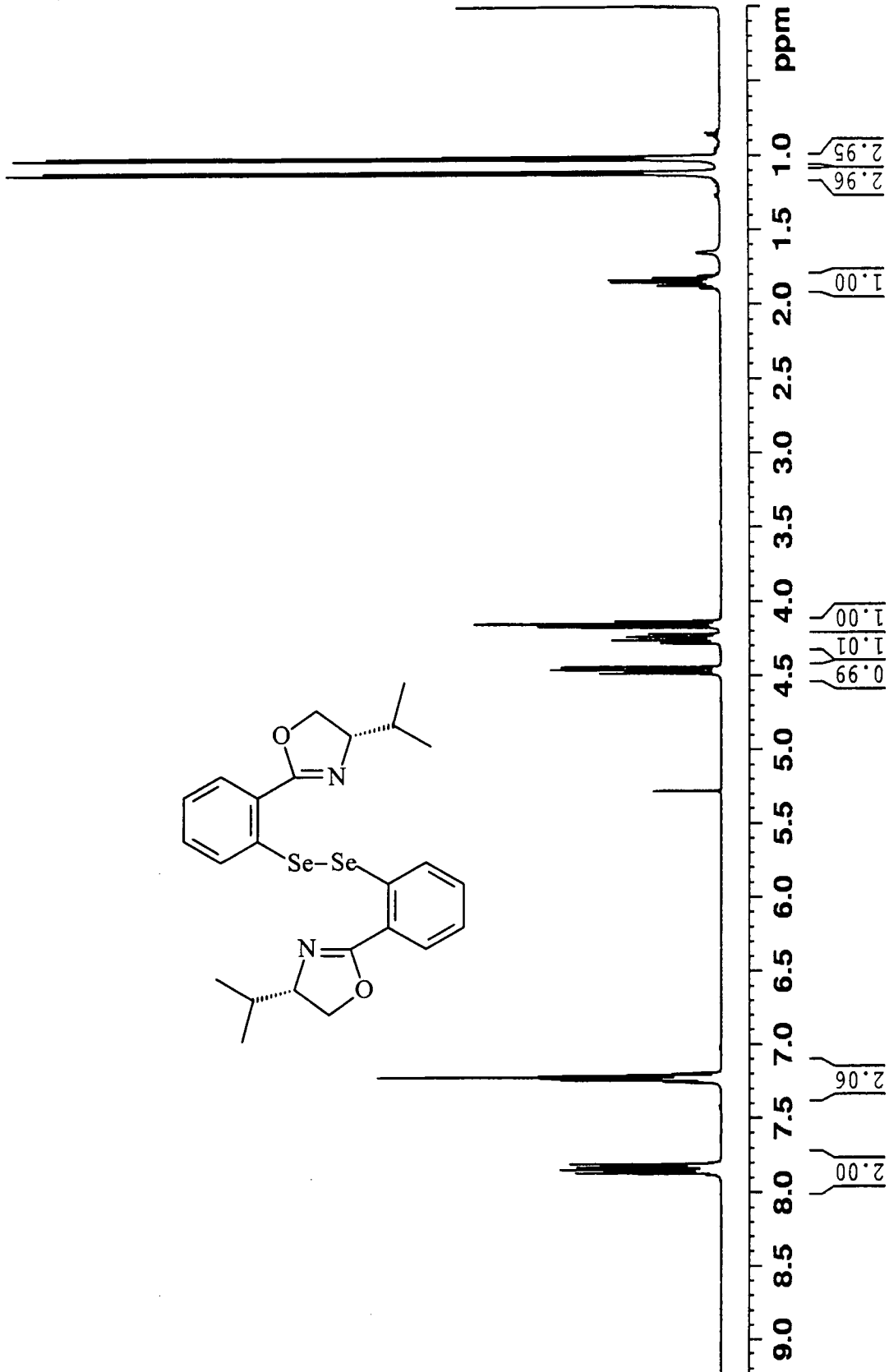
Espectro de RMN de ^{13}C da 1,3-bis-(4-tiometibutil-2-feniloxazolina)

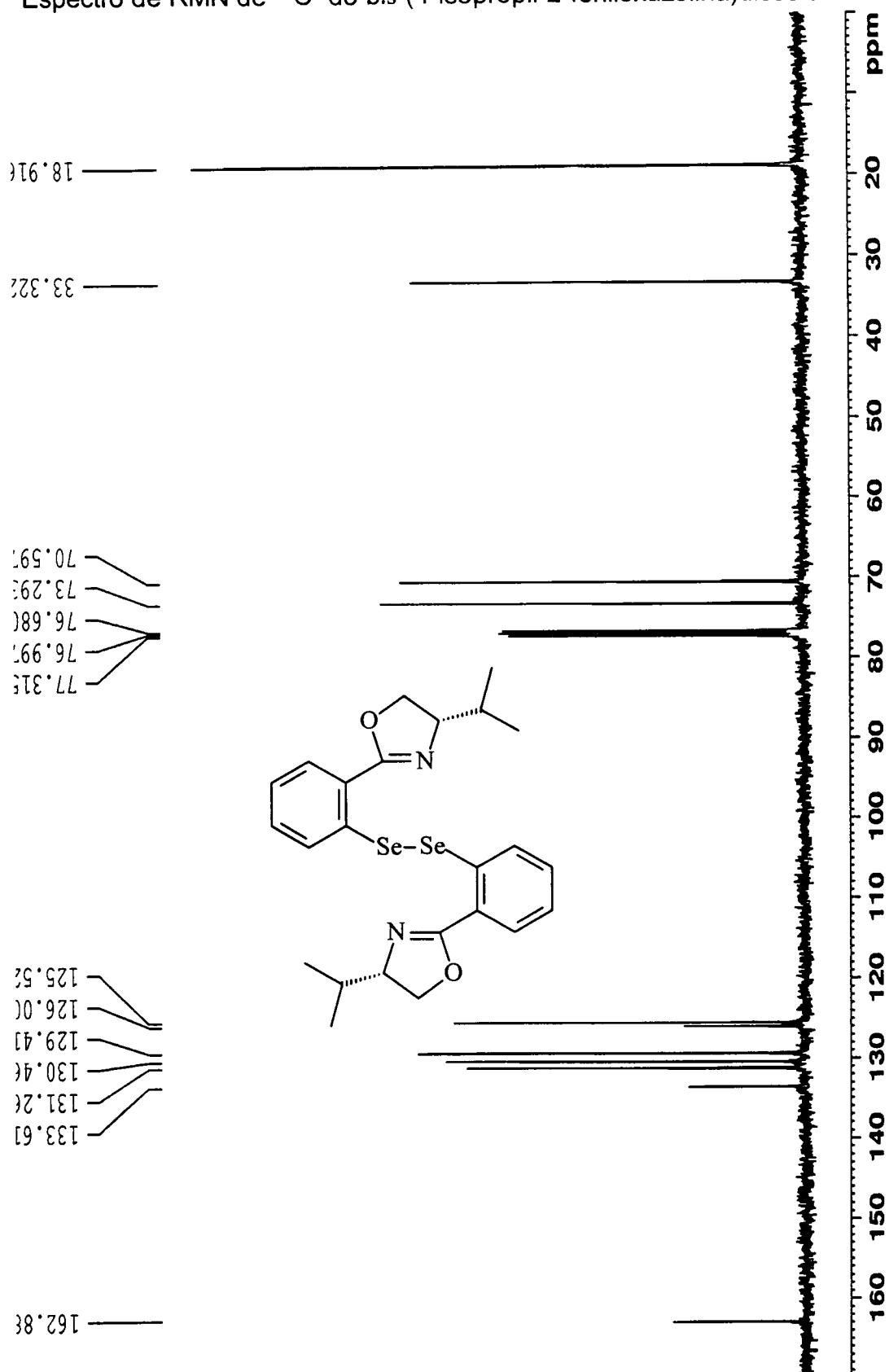


Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 da 1,3-bis-(4-tiometibutil-2-feniloxazolina)

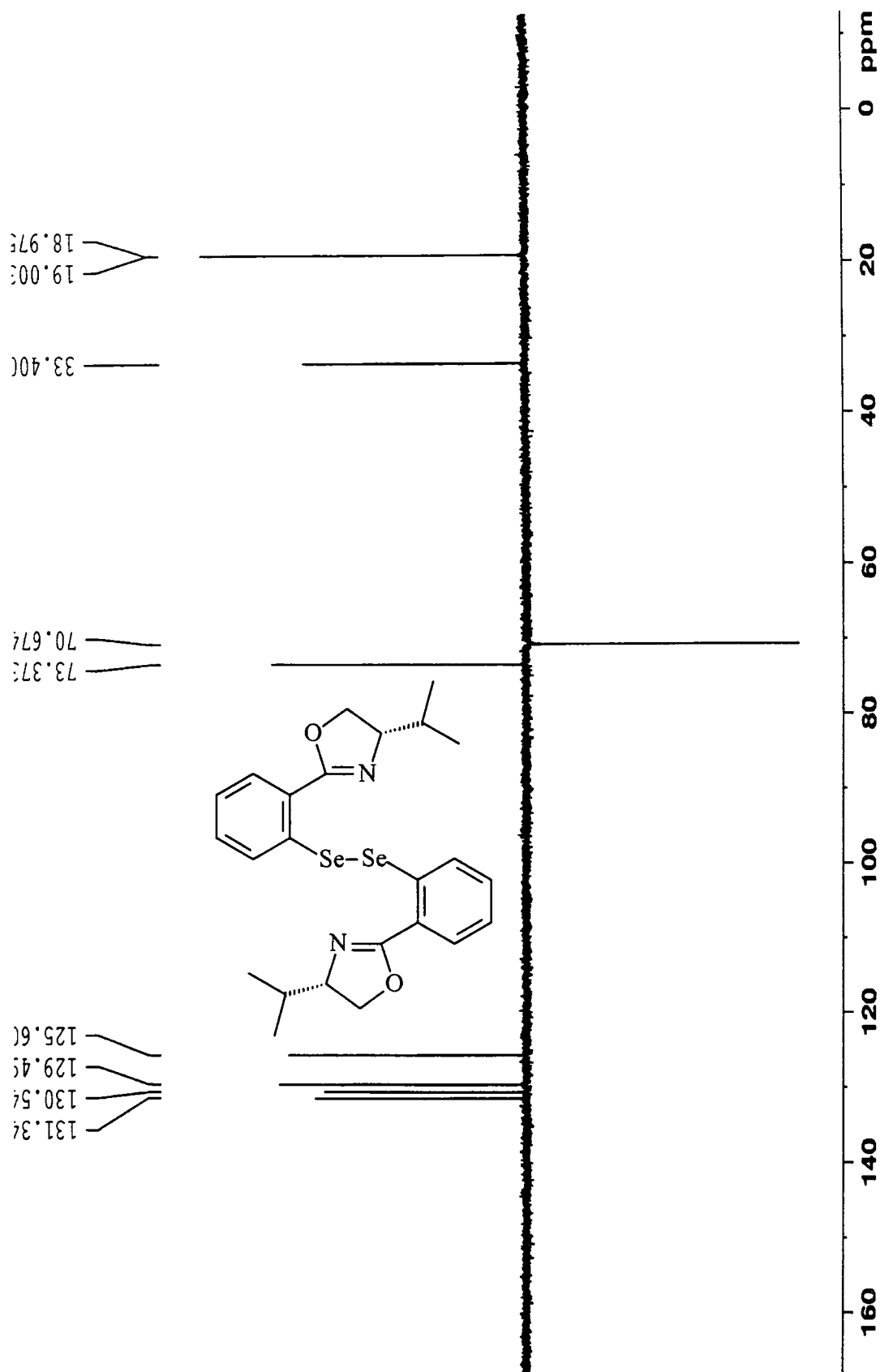


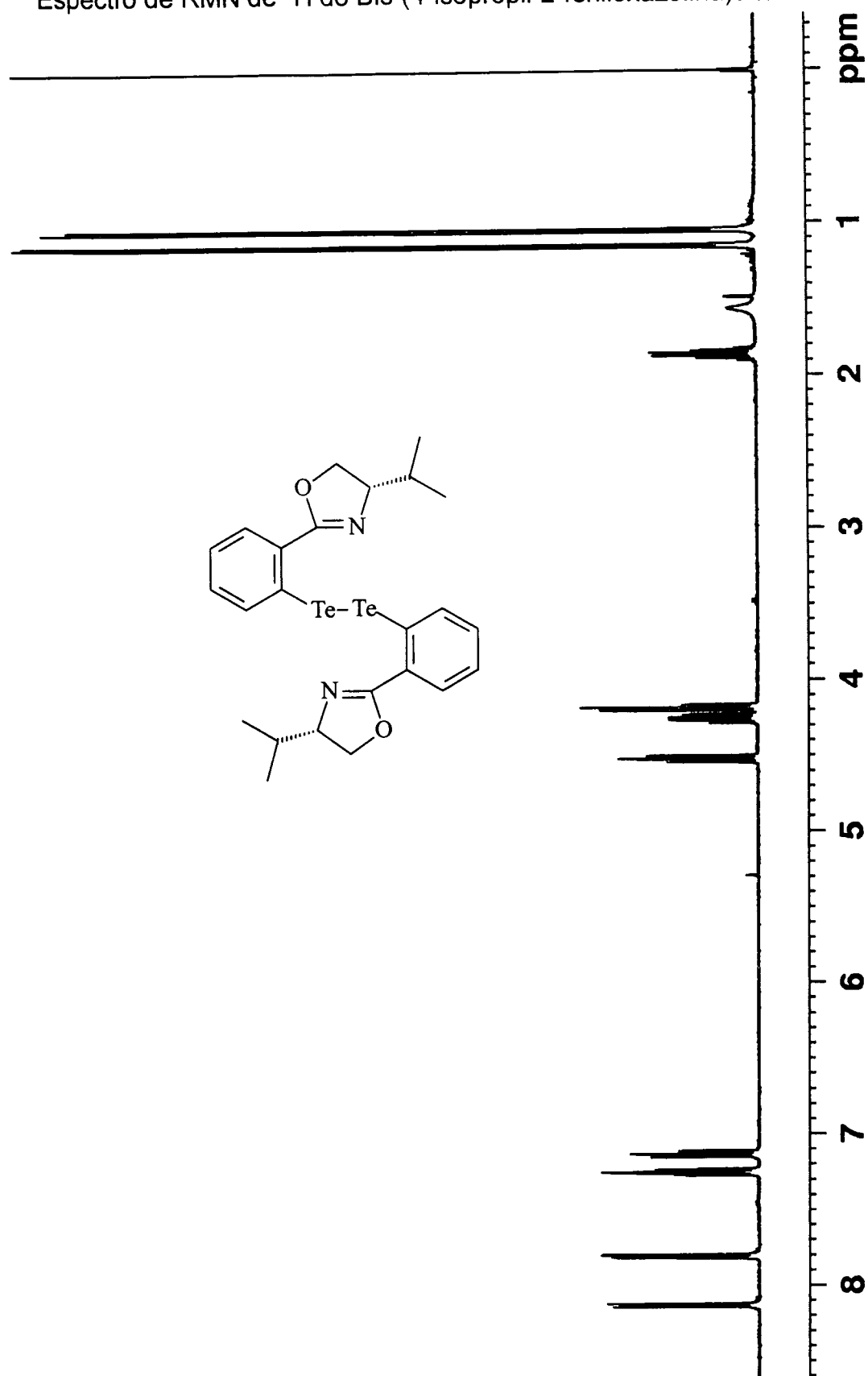
Espectro de RMN de ¹H do bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)diseleneto



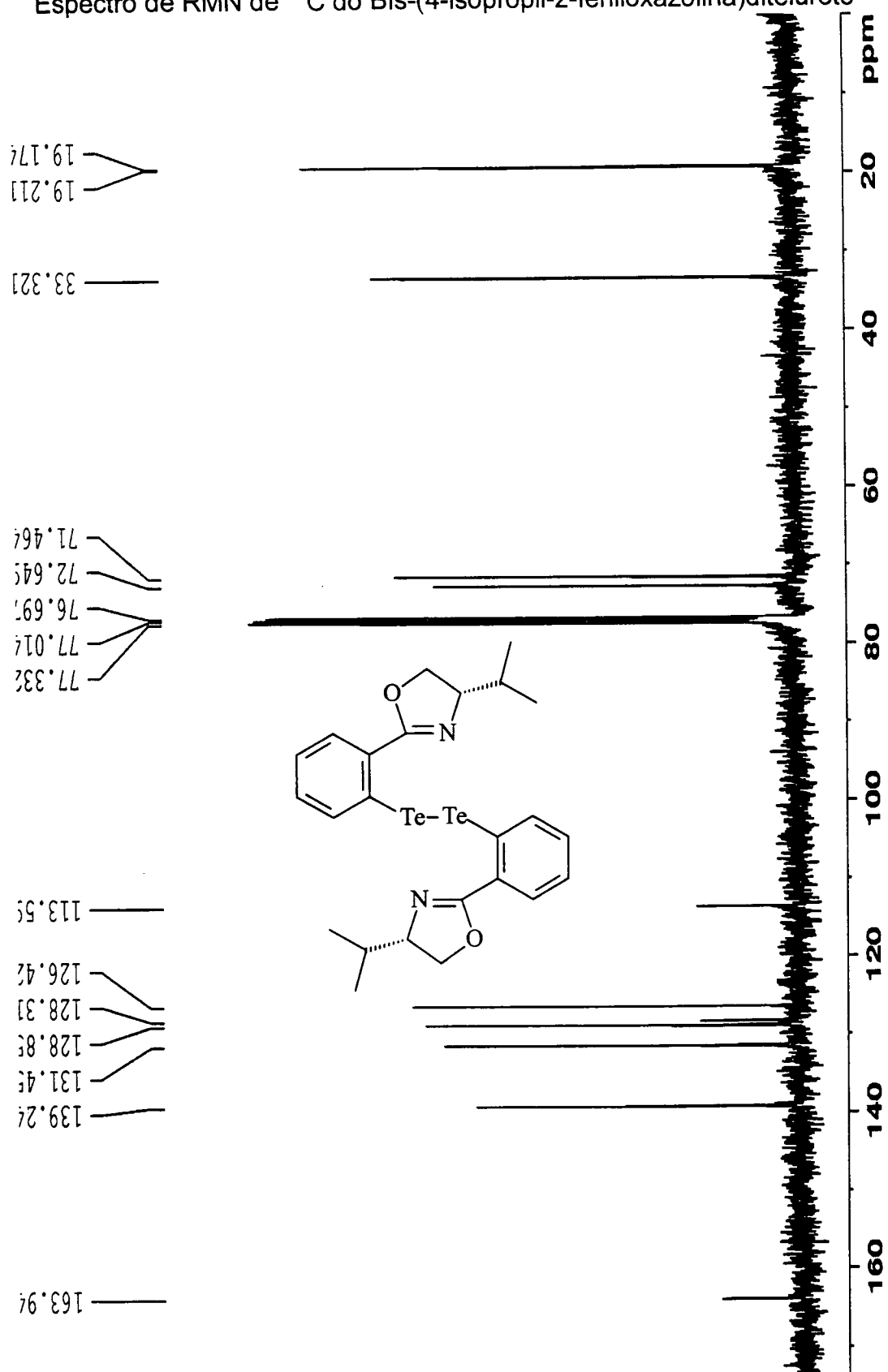
Espectro de RMN de ^{13}C - do bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)diseleneto

Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT135° do bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)disseleneto

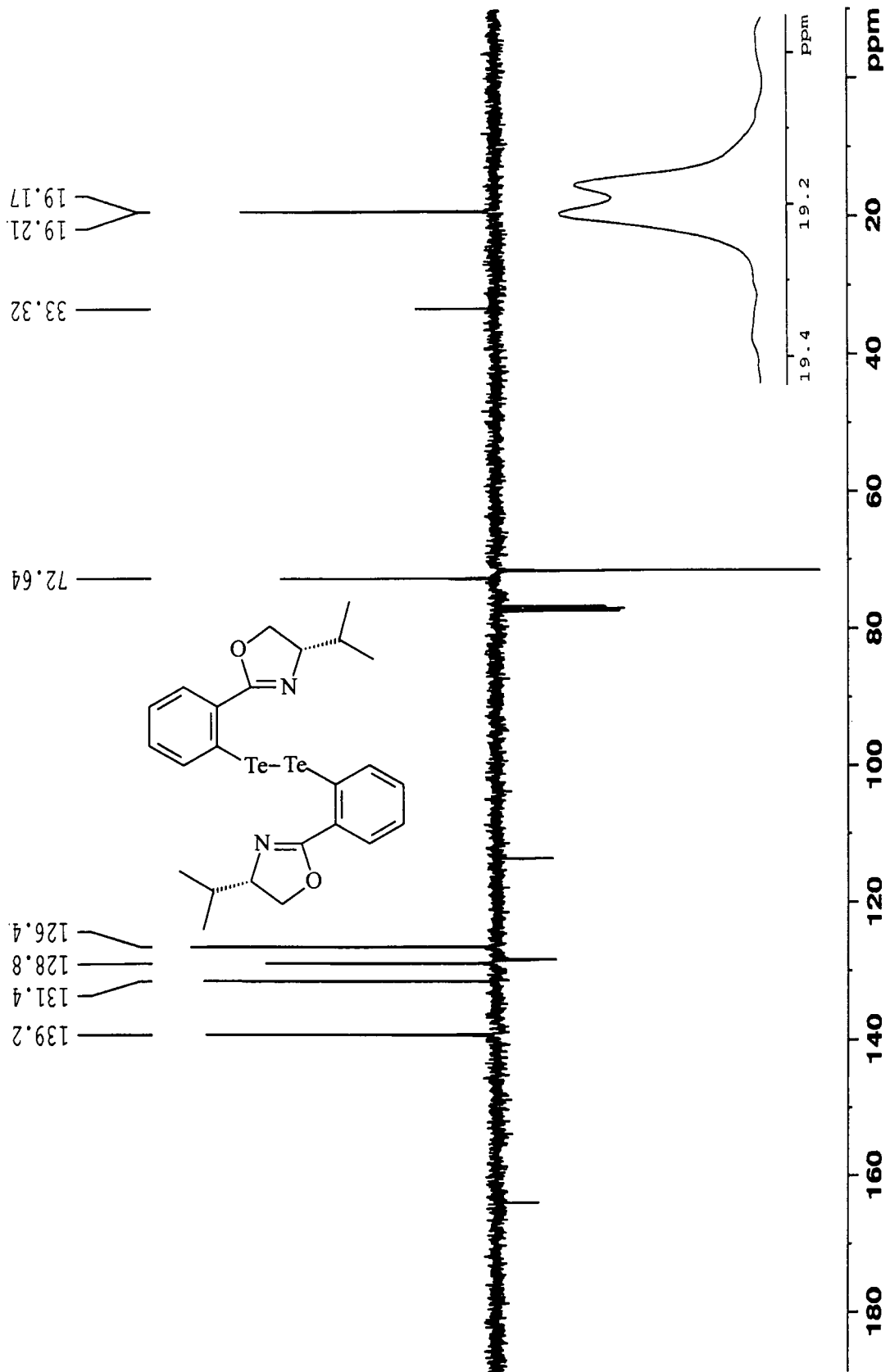


Espectro de RMN de ^1H do Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)ditelureto

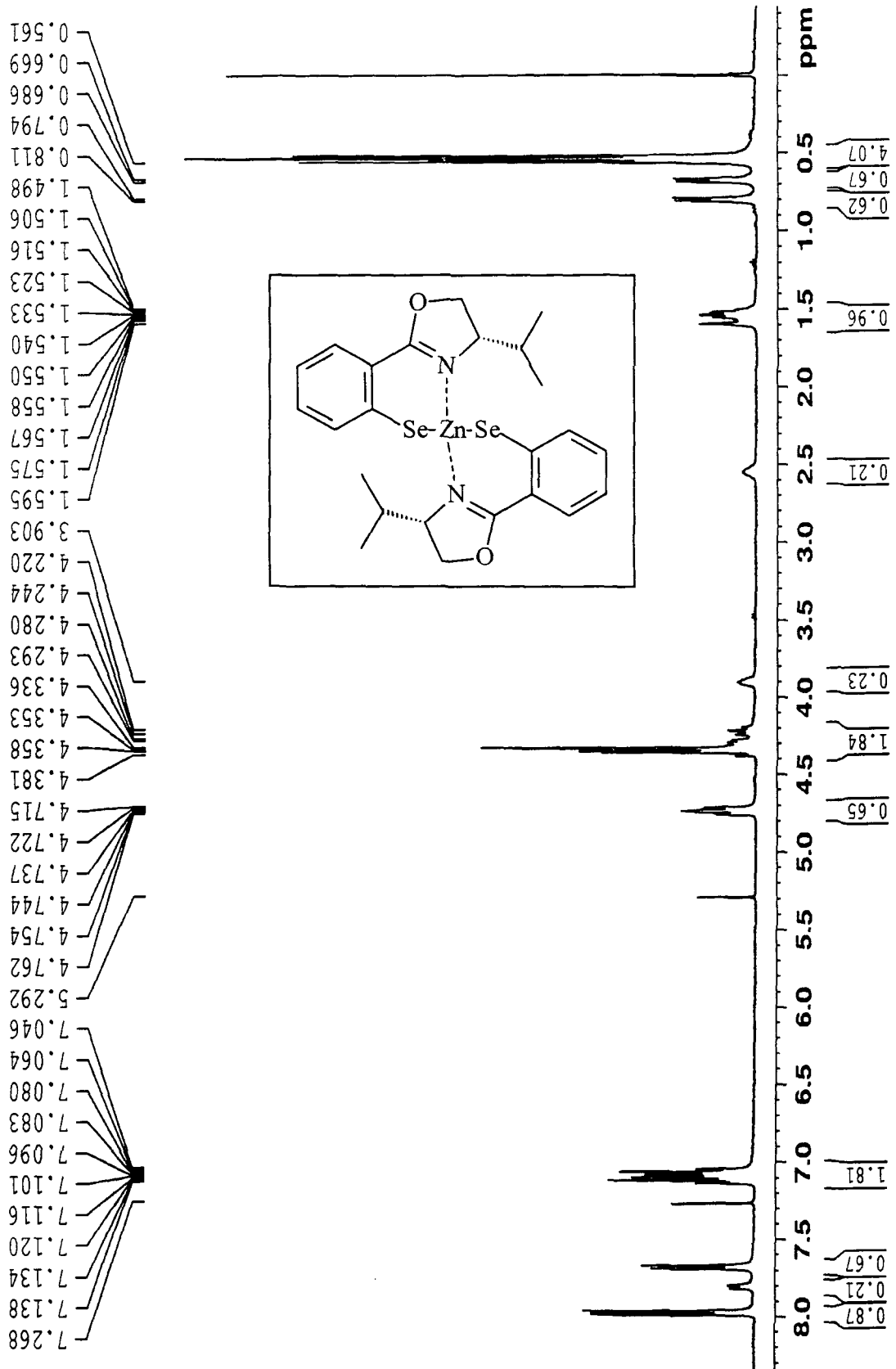
Espectro de RMN de ^{13}C do Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)ditelureto



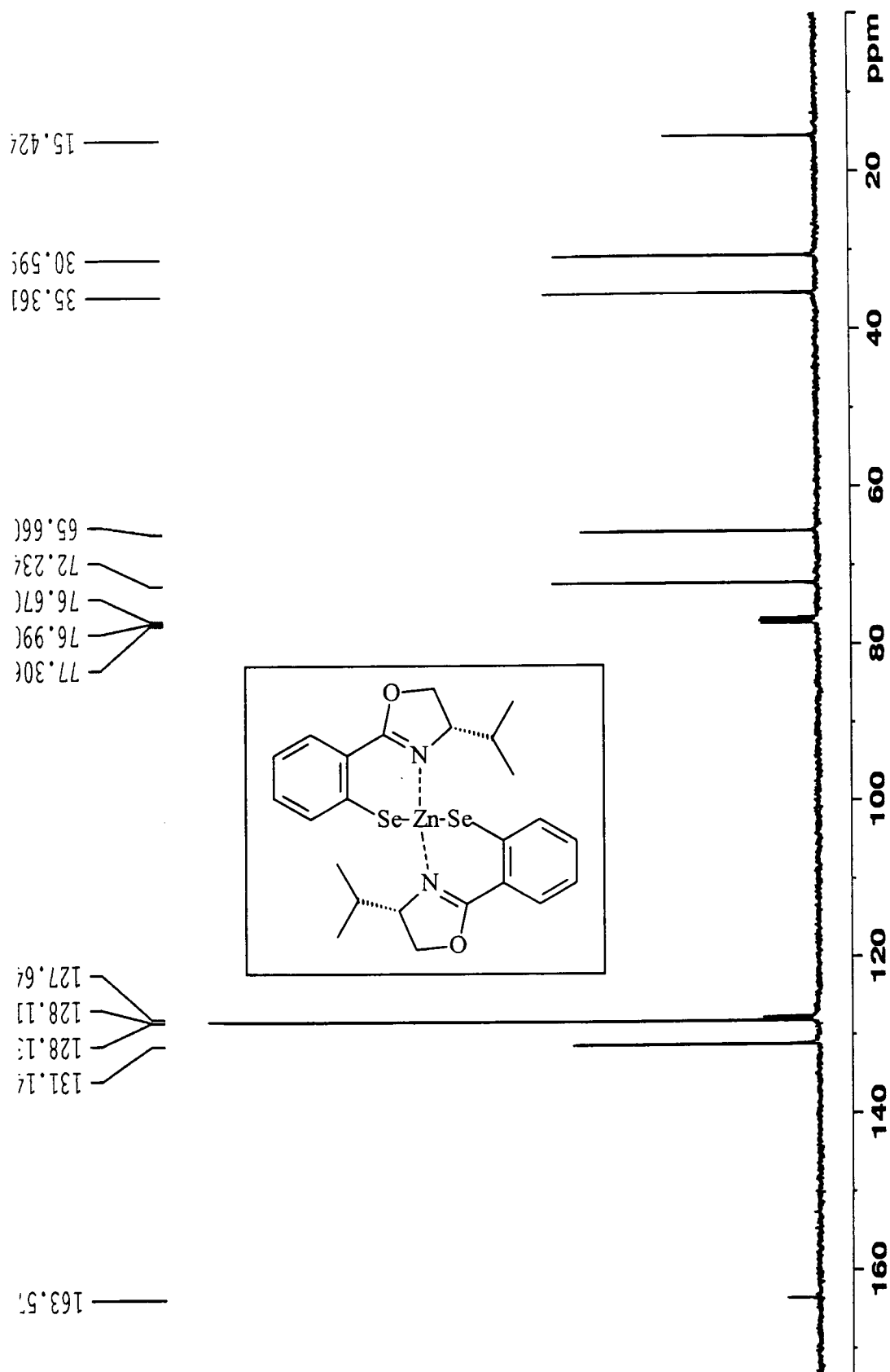
Espectro de RMN de ^{13}C -PENDANT do Bis-(4-isopropil-2-feniloxazolina)ditelureto



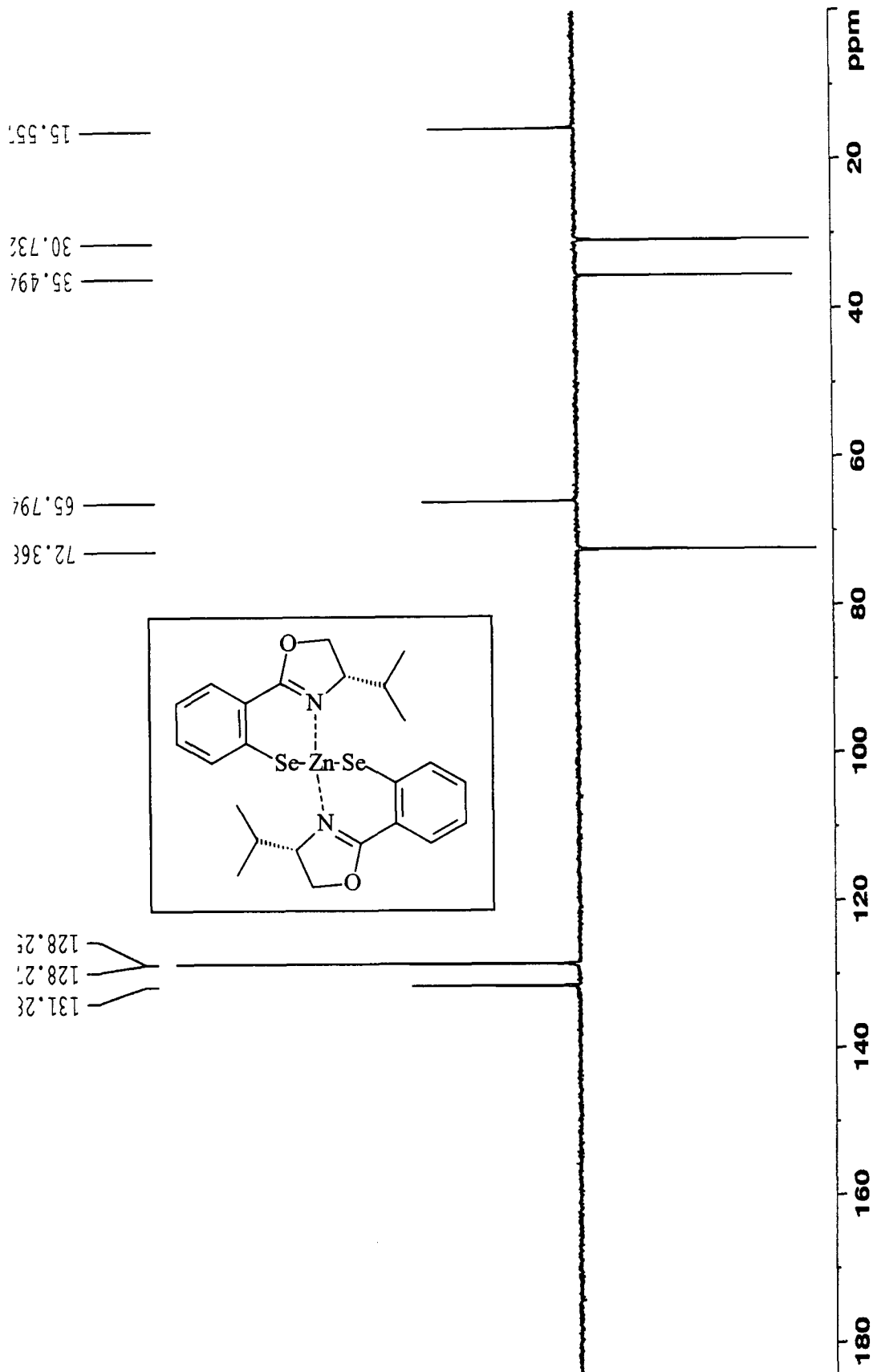
Espectro de RMN de ^1H do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco



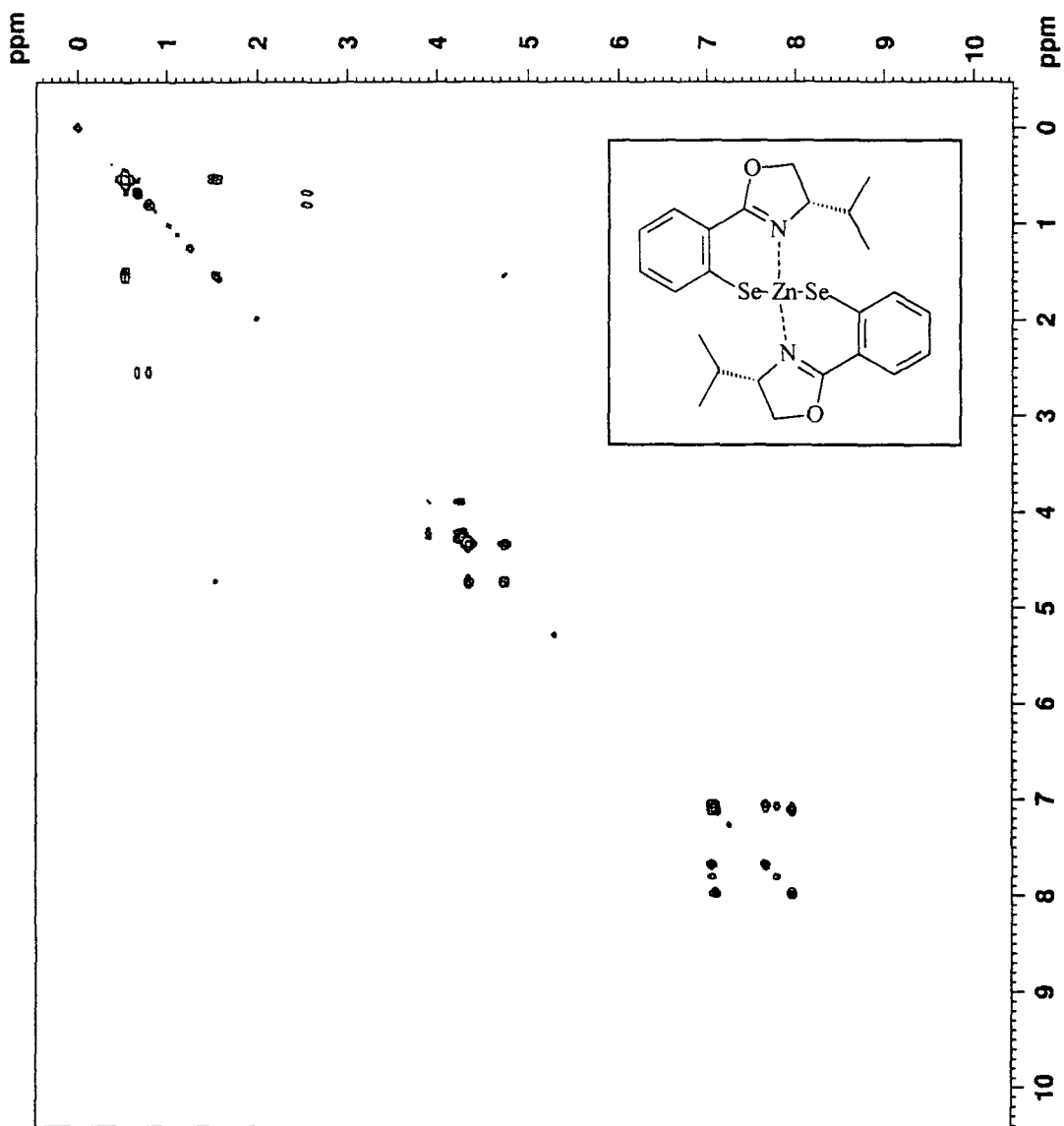
Espectro de RMN ^{13}C do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco



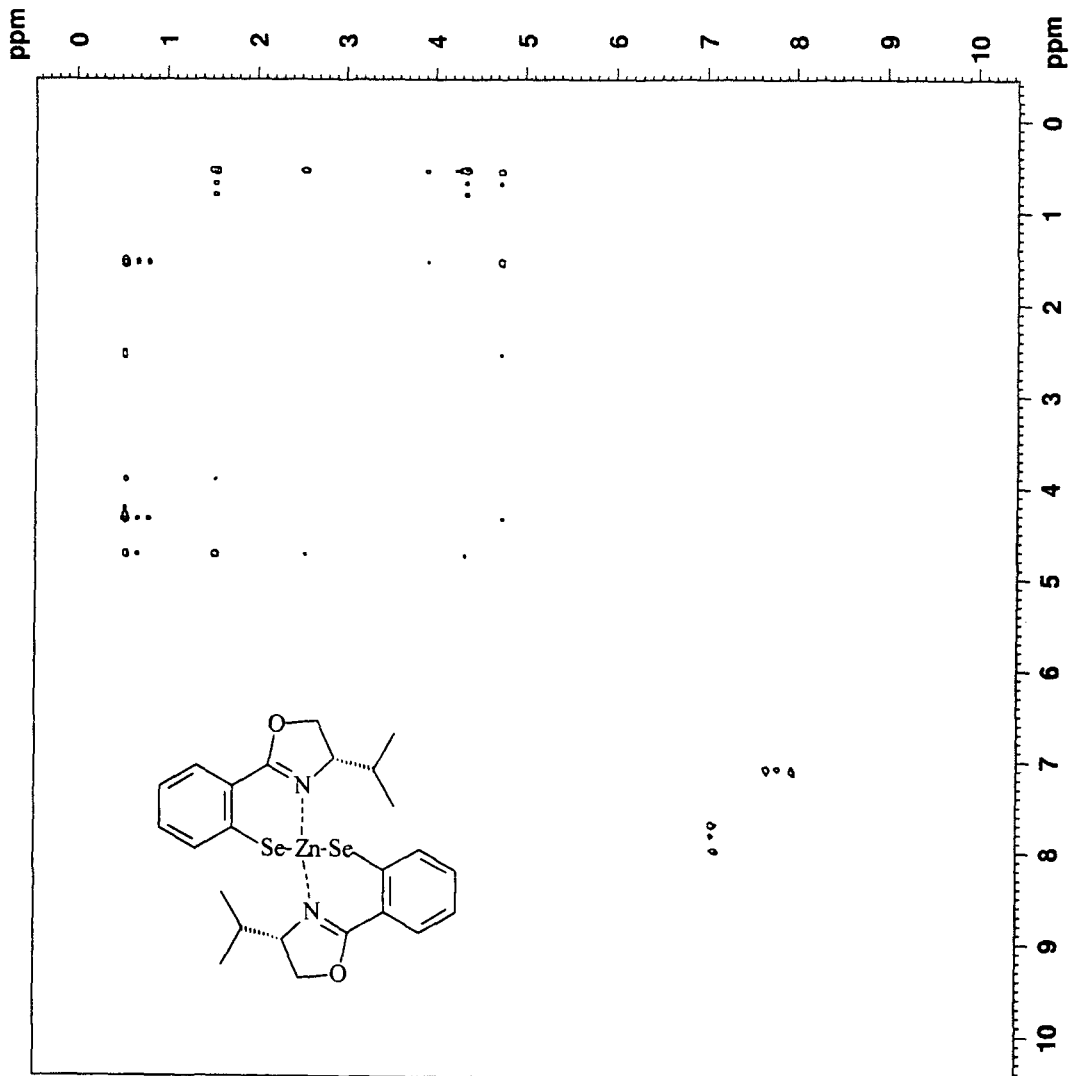
Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]diseleneto de zinco



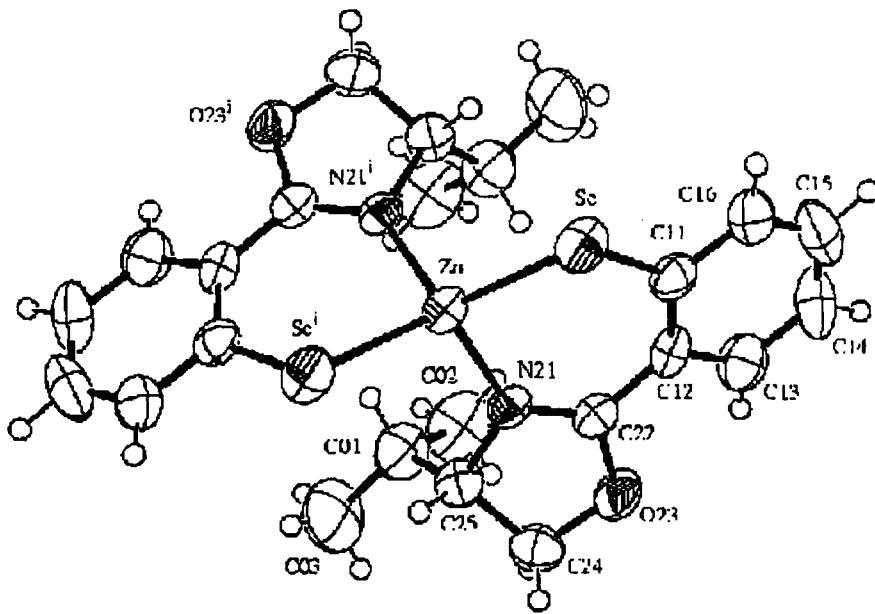
Espectro 2D Cosy do complexo do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco



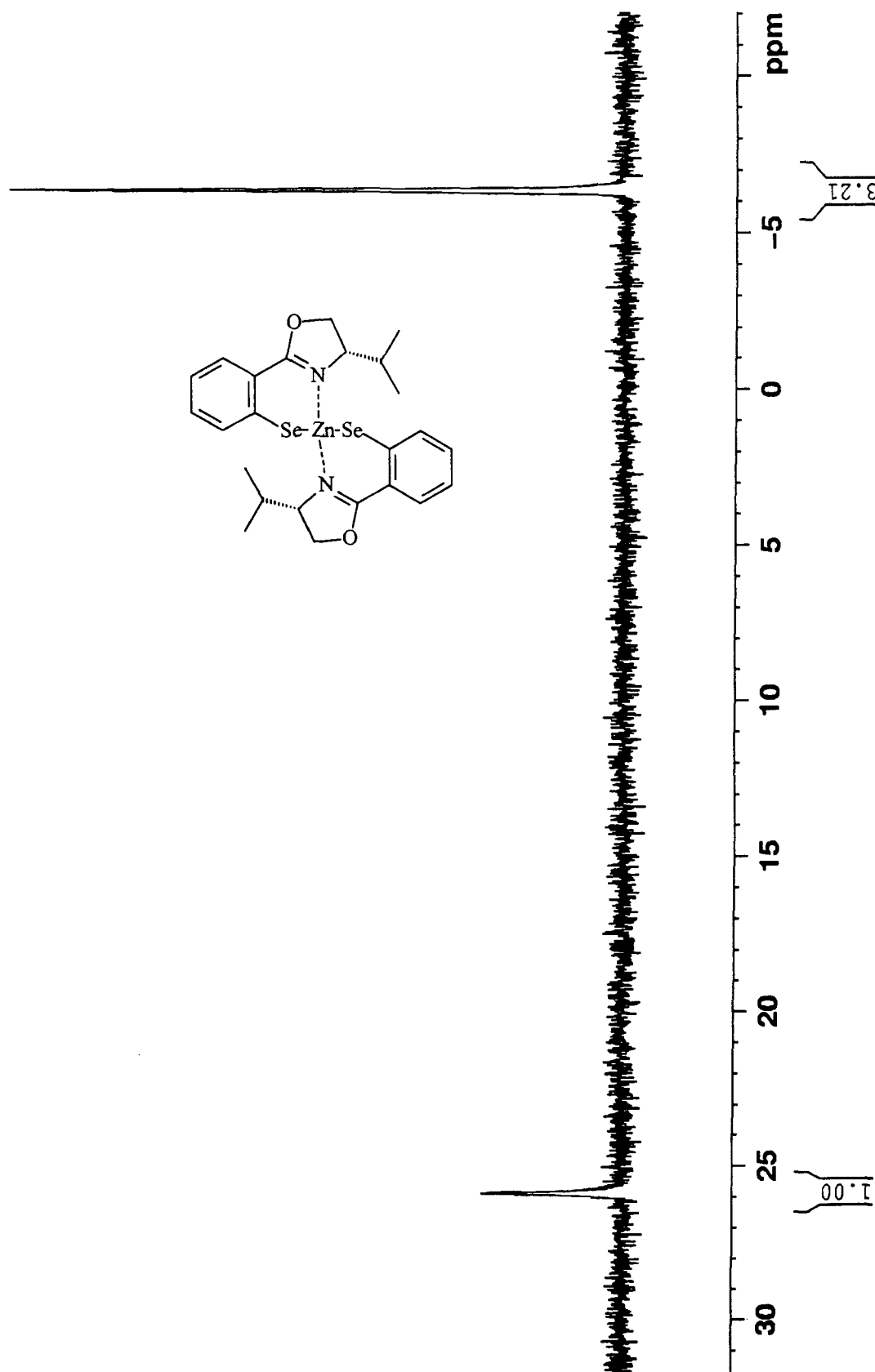
Espectro 2D Noesy do complexo do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco



Espectro de difração de Raio-X do complexo do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco



Espectro RMN de Selênio do complexo bis-[2-(4-isopropil-2-feniloxazolina)]disseleneto de zinco



VIII – RESULTADOS DE DIFRAÇÃO DE RAIO - X

Table 12. Crystal data and structure refinement for cad4.

Identification code	cad4
Empirical formula	$C_{24}H_{28}N_2O_2Se_2Zn$
Formula weight	599.79
Temperature	293(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, $C 2 2 2_1$
Unit cell dimensions	$a = 11.7168(17) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.8060(11) \text{ \AA}$ $\beta = 90^\circ$ $c = 17.4345(12) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$2411.7(4) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	8, 1.652 Mg/m ³
Absorption coefficient	4.060 mm^{-1}
F(000)	1200
Crystal size	0.23 x 0.30 x 0.40 mm
Theta range for data collection	2.34° to 28.96°
Limiting indices	$-15 \leq h \leq 0, -16 \leq k \leq 0, -23 \leq l \leq 0$
Reflections collected / unique	1798 / 1798 [$R_{(int)} = 0.0000$]
Completeness to theta = 28.96	100.0 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	1798 / 0 / 142
Goodness-of-fit on F^2	0.961
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0367, wR_2 = 0.0666$
R indices (all data)	$R1 = 0.1236, wR2 = 0.0813$
Absolute structure parameter	0.00(2)
Extinction coefficient	0.0025(2)
Largest diff. peak and hole	0.354 and $-0.423 \text{ e.\AA}^{-3}$

Table 13. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cad4. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U(eq)
Se	912(1)	10199(1)	6190(1)	56(1)
Zn	1862(1)	10000	5000	42(1)
O(23)	3434(4)	7105(4)	5876(2)	61(1)
N(21)	2823(4)	8614(4)	5242(3)	40(1)
C(22)	2965(5)	8156(5)	5902(3)	40(1)
C(24)	3518(6)	6791(5)	5074(4)	62(2)
C(25)	3280(5)	7891(5)	4635(4)	49(2)
C(01)	4294(6)	8458(7)	4239(4)	69(2)
C(02)	5349(5)	8490(7)	4770(5)	90(3)
C(03)	4573(8)	7947(8)	3489(5)	113(3)
C(11)	1998(5)	9481(5)	6846(3)	47(2)
C(12)	2779(5)	8611(5)	6662(3)	45(2)
C(13)	3476(6)	8158(6)	7246(4)	63(2)
C(14)	3404(8)	8569(7)	8001(4)	83(2)
C(15)	2665(7)	9410(7)	8162(4)	82(2)
C(16)	1958(6)	9862(5)	7608(4)	67(2)

Table 14. Bond lengths [Å] and angles [°] for cad4.

Element	Bond lengths [Å] and angles [°]	Element	Bond lengths [Å] and angles [°]
Se-C(11)	1.909 (6)	O(23)-C(24)-C(25)	104.6 (5)
Se-Zn	2.3648 (7)	O(23)-C(24)-H(24A)	110.8
Zn-N(21)#1	2.032 (4)	C(25)-C(24)-H(24A)	110.8
Zn-N(21)	2.032 (4)	O(23)-C(24)-H(24B)	110.8
Zn-Se#1	2.3648 (7)	C(25)-C(24)-H(24B)	110.8
O(23)-C(22)	1.358 (7)	H(24A)-C(24)-H(24B)	108.9
O(23)-C(24)	1.449 (8)	N(21)-C(25)-C(01)	110.9 (5)
N(21)-C(22)	1.282 (7)	N(21)-C(25)-C(24)	101.5 (5)
N(21)-C(25)	1.461 (7)	C(01)-C(25)-C(24)	117.0 (6)
C(22)-C(12)	1.445 (8)	N(21)-C(25)-H(25)	109.0
C(24)-C(25)	1.533 (8)	C(01)-C(25)-H(25)	109.0
C(24)-H(24A)	0.9700	C(24)-C(25)-H(25)	109.0
C(24)-H(24B)	0.9700	C(03)-C(01)-C(25)	113.2 (7)
C(25)-C(01)	1.529 (10)	C(03)-C(01)-C(02)	111.3 (7)
C(25)-H(25)	0.9800	C(25)-C(01)-C(02)	111.2 (6)
C(01)-C(03)	1.477 (10)	C(03)-C(01)-H(01)	106.9
C(01)-C(02)	1.545 (10)	C(25)-C(01)-H(01)	106.9
C(01)-H(01)	0.9800	C(02)-C(01)-H(01)	106.9
C(02)-H(02A)	0.9600	C(01)-C(02)-H(02A)	109.5
C(02)-H(02B)	0.9600	C(01)-C(02)-H(02B)	109.5
C(02)-H(02C)	0.9600	H(02A)-C(02)-H(02B)	109.5
C(03)-H(03A)	0.9600	C(01)-C(02)-H(02C)	109.5
C(03)-H(03B)	0.9600	H(02A)-C(02)-H(02C)	109.5

C(03)-H(03C)	0.9600	H(02B)-C(02)-H(02C)	109.5
C(11)-C(16)	1.403 (8)	C(01)-C(03)-H(03A)	109.5
C(11)-C(12)	1.412 (8)	C(01)-C(03)-H(03B)	109.5
C(12)-C(13)	1.411 (8)	H(03A)-C(03)-H(03B)	109.5
C(13)-C(14)	1.405 (9)	C(01)-C(03)-H(03C)	109.5
C(13)-H(13)	0.9300	H(03A)-C(03)-H(03C)	109.5
C(14)-C(15)	1.347 (11)	H(03B)-C(03)-H(03C)	109.5
C(14)-H(14)	0.9300	C(16)-C(11)-C(12)	118.0 (6)
C(15)-C(16)	1.381 (9)	C(16)-C(11)-Se	113.7 (5)
C(15)-H(15)	0.9300	C(12)-C(11)-Se	128.2 (5)
C(16)-H(16)	0.9300	C(13)-C(12)-C(11)	119.1 (6)
C(11)-Se-Zn	99.67 (18)	C(13)-C(12)-C(22)	115.7 (6)
N(21)#1-Zn-N(21)	112.6 (3)	C(11)-C(12)-C(22)	125.2 (5)
N(21)#1-Zn-Se#1	99.11 (13)	C(14)-C(13)-C(12)	120.7 (7)
N(21)-Zn-Se#1	111.30 (12)	C(14)-C(13)-H(13)	119.7
N(21)#1-Zn-Se	111.30 (12)	C(12)-C(13)-H(13)	119.7
N(21)-Zn-Se	99.11 (13)	C(15)-C(14)-C(13)	119.3 (7)
Se#1-Zn-Se	123.90 (5)	C(15)-C(14)-H(14)	120.4
C(22)-O(23)-C(24)	107.1 (5)	C(13)-C(14)-H(14)	120.4
C(22)-N(21)-C(25)	110.9 (5)	C(14)-C(15)-C(16)	121.7 (7)
C(22)-N(21)-Zn	126.7 (4)	C(14)-C(15)-H(15)	119.2
C(25)-N(21)-Zn	121.5 (3)	C(16)-C(15)-H(15)	119.2
N(21)-C(22)-O(23)	114.0 (5)	C(15)-C(16)-C(11)	121.2 (6)
N(21)-C(22)-C(12)	130.3 (5)	C(15)-C(16)-H(16)	119.4
O(23)-C(22)-C(12)	115.6 (5)	C(11)-C(16)-H(16)	119.4

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 x,-y+2,-z+1

Table 15. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cad4.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^2 U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Se	47(1)	56(1)	64(1)	11(1)	15(1)	12(1)
Zn	37(1)	40(1)	51(1)	10(1)	0	0
O(23)	76(3)	47(3)	59(3)	12(2)	2(2)	23(2)
N(21)	37(3)	36(3)	47(4)	5(2)	3(2)	4(2)
C(22)	31(3)	39(3)	52(4)	6(3)	0(3)	4(3)
C(24)	69(4)	52(4)	66(5)	-7(4)	9(5)	15(3)
C(25)	42(4)	51(4)	54(4)	1(3)	1(3)	16(3)
C(01)	58(4)	74(5)	74(5)	5(4)	18(4)	6(4)
C(02)	48(4)	104(7)	119(9)	26(6)	18(4)	0(4)
C(03)	126(8)	130(7)	82(6)	4(6)	50(6)	27(7)
C(11)	46(3)	41(3)	54(4)	8(3)	10(3)	-5(3)
C(12)	41(3)	49(3)	45(4)	16(3)	-2(3)	-3(3)
C(13)	55(4)	70(4)	65(5)	12(4)	0(4)	3(4)
C(14)	94(6)	116(7)	40(4)	23(5)	-3(4)	6(6)
C(15)	101(6)	105(6)	40(4)	-8(4)	14(5)	0(6)
C(16)	86(4)	63(4)	53(4)	6(4)	18(4)	1(5)

Table 16. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cad4.

	x	y	z	U(eq)
H(24A)	2959	6215	4946	75
H(24B)	4274	6505	4956	75
H(25)	2680	7751	4255	59
H(01)	4075	9246	4141	82
H(02A)	5972	8849	4507	136
H(02B)	5562	7731	4907	136
H(02C)	5170	8910	5226	136
H(03A)	5232	8316	3277	169
H(03B)	3938	8038	3146	169
H(03C)	4731	7155	3555	169
H(13)	3989	7581	7131	76
H(14)	3862	8265	8385	100
H(15)	2630	9693	8659	99
H(16)	1445	10430	7742	80