

ROGÉRIO APARECIDO GARIANI

**APLICAÇÃO DE TELURO FERROCENOS QUIRAIS COMO AGENTES DE
DIFERENCIAÇÃO ENANTIOMÉRICA POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA
NUCLEAR DE TELÚRIO 125.**

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

2006

O presente trabalho foi realizado no “Laboratório de Síntese Orgânica e Organometálicos” e “Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear” do Depto. de Química da Universidade Federal do Paraná, sob a orientação do Prof. Dr. Fabio Simonelli.

Dedico este trabalho

Aos meu pais, Nelson e Elisabete, pelo intenso amor,
dedicação e apoio em tudo o que decidi fazer.

A minha irmã, cunhado e primos pelo apoio.

A minha eterna Eliane Vieira de Carvalho,
pela paciência durante estes anos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a DEUS pelo constante amparo e por permitir esta realização.

Ao Professor Fabio Simonelli um carinho especial por ajudar-me nos primeiros passos de minha vida acadêmica, pela fantástica orientação durante estes anos, e pela grande amizade construída durante estes anos. Pode ter certeza que aprendi muito com você, OBRIGADO!

Ao Professor Alfredo Ricardo Marques de Oliveira pela constante ajuda, amizade, respeito e apoio, uma pessoa excepcional!

Aos professores Francisco de A. Marques e Paulo H. G. Zarbin pelo profissionalismo, respeito e amizade.

Aos inesquecíveis amigos do LEQSO :

Alcindo Aparecido dos Santos, Giuliano Clososki (BEBE), Alberto Wisniewski (PV), Carlos Delay, Celso W., César Lenz, Davi da Costa, Edison P. Wendler, Francisco Pedro, Jefferson L. Princival, José Augusto F. P. Villar, Marcos Moreira, Orlando Delay, Guilherme Purcot, Murilo Marcondes, Ana tini, Raquel, Aline Hara e todos os que participaram do Grupo durante estes 13 anos. (Sem os quais este trabalho não teria sido realizado).

Aos grandes e eternos amigos, Alcindo Aparecido dos Santos Edison P. Wendler, Jefferson L. Princival, Carlos Delay, José Augusto F. P. Villar, Rafael A. Soldi, Vanessa Egéa dos Anjos e Elias Tauchet pelo companheirismo pela ajuda e por terem me ensinado muito durante estes anos.

Aos novos amigos Anderson Barison e Francinete Ramos Campos que muito me ajudaram.

Aos professores Jaísa Fernandes Soares, Alfredo R. O. Marques pelas valiosas sugestões durante o exame de qualificação.

Aos professores Marco Tadeu Grassi, Jaísa Fernandes Soares e Maria Aparecida F. C. Oliveira, profissionais extraordinários, que contribuíram muito com minha formação e grandes amigos!!!!

Aos professores e funcionário do Depto. De Química pelos anos de ensinamento e colaborações.

Meus especial agradecimento a minha família, pelo constante carinho, apoio, respeito e compreensão.

A todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação pessoal e profissional;

LISTA DE ABREVIÇÕES

δ	- deslocamento químico em ppm
B_0	- Campo magnético estático
BPPFA	- (S)-N,N-dimethyl-1-[(R)-1',2-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine-[(S)-(R)-BPPFA]
d	- dubleto
DCM	- diclorometano
DMF	- dimetilformamida
DMG	- directed of metalation group
e.e.	- excesso enantiomérico
h	- horas
Hz	- hertz
J	- constante de acoplamento
K_R	- contante de equilíbrio do enantiômero (R)
K_S	- contante de equilíbrio do enantiômero (S)
min.	- minutos
Ph	- fenil
PPFA	- N,N-dimethyl-(R)-1-[(S)-(diphenylphosphino)ferrocenyl]ethylamine [(S)-(R)-PPFA]
R_f	- Rádio Frequência
RMN	- Ressonância Magnética Nuclear
RMN ^{125}Te	- Ressonância Magnética Nuclear de telúrio 125
RMN ^{13}C	- Ressonância Magnética Nuclear de carbono 13
RMN ^1H	- Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio
t	- tripleto
t.a.	- temperatura ambiente
THF	- tetraidrofurano
TMEDA	- tetrametiletilenodiamina
$\Delta\delta$	- variação do deslocamento químico
$\Delta\delta_H$	- variação do deslocamento químico no espectro de hidrogênio

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES	i
RESUMO	i
ABSTRACT	iii
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. "O Telúrio".....	2
1.1.1. Aplicações para o Telúrio.....	3
1.1.2. Associação do átomo de Telúrio com outros elementos.....	4
1.1.3. Compostos organotelúrio-aspectos gerais.....	5
1.1.4. Obtenção de espécies nucleofílicas de Telúrio.....	5
1.1.5. Obtenção de espécies eletrofílicas de Telúrio.....	6
1.2. Ferrocenos.....	7
1.2.1. Preparação de ferrocenos com quiralidade planar.....	9
1.2.1.1 Ferrocenos quirais preparados por metalação diasterosseletiva.....	9
1.2.1.2. Ferrocenos quirais preparados por metalação enantiosseletiva.....	12
1.2.2. Ferrocenos quirais em catálise assimétrica.....	12
1.2.3. Ferrocenos quirais contendo Telúrio e Selênio.....	14
1.3 Utilização da técnica de RMN para determinação de pureza enantiomérica ⁶³	16
1.4. Ressonância Magnética Nuclear de ¹²⁵ Te.....	22
1.4.1. Deslocamento químico.....	23
1.4.2. Constantes de acoplamento.....	24
1.4.3. Aplicações estereoquímicas.....	25
1.4.4. Estudo de ¹²⁵ Te RMN de ferrocenos quirais.....	25
2. OBJETIVOS.....	27
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
Parte A.....	30
3.1. Síntese dos reagentes necessários para preparação dos Teluro oxazolinilferrocenos.....	30
3.1.1. Síntese do ácido 1-ferrocenocarboxílico (53). ⁹⁰	30
3.2. Obtenção dos Aminoálcoois.....	32
3.2.1. (S)-(+)-2-amino-3-metil-butan-1-ol.....	32
3.2.2. (S)-(-)-2-amino-4-(tiometio)-butan-1-ol.....	34
3.3. Obtenção das β-hidroxi-amidas ferroceno e N,N-diisopropilferroceno- carboxiamida.....	35
3.4. Obtenção das oxazolinilferrocenos.....	38
3.5. Preparação dos teluro oxazolinilferrocenos e teluro N,N-diisopropilferroceno- carboxiamida.....	39
Parte B.....	42
3.6. Estudo da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida em por Ressonância Magnética Nuclear.....	42
3.6.1. Efeito da temperatura e número de equivalentes.....	42
3.6.2. Efeito do solvente.....	44
3.6.3. Utilização de outros substratos ou funções.....	45

3.6.4. Estudo utilizando agentes quirais de solvatação (CSA) em análise de ^{125}Te RMN.....	47
3.6.5. Estudo com as teluro-oxazolinilferrocenos	52
3.6.6. Justificativa para a não resolução do racemato dos agentes de solvatação quirais frente a teluro (oxazolinilferroceno ou a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida).....	53
4. Conclusão	55
5. Parte Experimental	57
Generalidades.....	58
5.1. Preparação de ácido 1-ferrocenocarboxílico	59
5.2. Preparação de aminoálcoois	60
5.2.1. (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol	60
5.2.2. (S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol	61
5.3. Preparação de β -hidroxi-amidas ferroceno	62
5.4. Preparação de oxazolinilferroceno	64
5.5. Preparação de 2-organoilteluro-oxazolinilferroceno	65
5.6. Preparação de N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida.....	68
5.7. Preparação de 2-organoilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxamida (racêmico) (69).....	69
5.8. 2-Butilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida ou 1-[[bis(1-metiletil)amino]carbonil] -2-butilteluroferroceno.....	70
5.10 Preparação do (+)-2-organoilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxamida .	71
6. Referências Bibliográficas	73
Anexo 01 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 54	83
Anexo 02 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 55	84
Anexo 03 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 60	85
Anexo 04 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 61	86
Anexo 05 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 62	87
Anexo 06 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 63.....	88
Anexo 07 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 64	89
Anexo 08 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 65	90
Anexo 09 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 66	91
Anexo 10 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto 69.....	92
Anexo 11 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto 70.....	93
Anexo 12 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto 71.....	95
Anexo 13 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto 72.....	97
Anexo 14 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto 73.....	99

RESUMO

A primeira parte deste trabalho descreve a síntese de telúrio ferrocenos com quiralidade planar ((+)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrioferrocenocarboxiamida) e de diferentes ferrocenos com quiralidade planar e quiralidade central em um dos substituintes no anel ciclopentadienila (teluro oxazolinilferrocenos) (Figura 1). Os teluro oxazolinilferrocenos foram obtidos em alto rendimento químico e alguns com alta enantiosseletividade devido à influência da oxazolina quiral como grupo diretor na orto-litiação. Na preparação enantioseletiva da N,N-diisopropil-2-butiltelúrioferrocenocarboxiamida foi necessário a utilização da (-)-esperteína como auxiliar quiral.

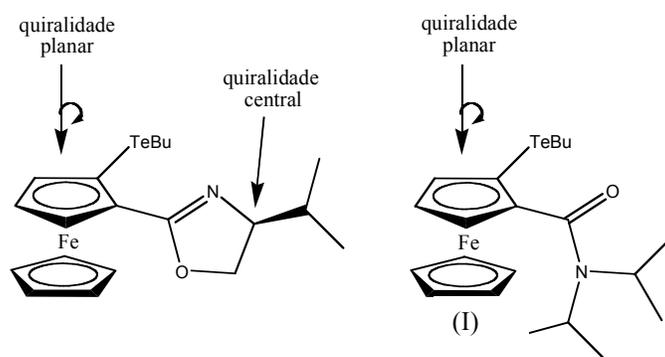


Figura 01 - Teluro ferrocenos quirais

A segunda parte desta dissertação descreve o emprego destes teluro ferrocenos no estudo de Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te , visando a enantiodiferenciação de compostos orgânicos.

Neste estudo verificou-se um novo comportamento dos sinais de Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te , onde a variação dos deslocamentos químicos é diretamente proporcional ao excesso enantiomérico de determinados compostos orgânicos presentes em solução juntamente com estes teluro ferrocenos.

ABSTRACT

Here we present the synthesis of a chiral planar ferrocene ((+)-N,N-diisopropyl-(2-butyltellurium)ferrocenyl carboxamide (I)) and different tellurooxazolanyl ferrocenes with planar and central chirality (Figure 01). These tellurooxazolanyl ferrocenes were prepared with good yields and high enantiomeric excess by the ortho-lithiation directed by the chiral oxazoline. The (+)-N,N-diisopropyl-(2-butyltellurium)ferrocenyl carboxamide (I) was obtained in high yield and selectivity employing (-)-sparteine, as chiral agent, during the ortho-lithiation.

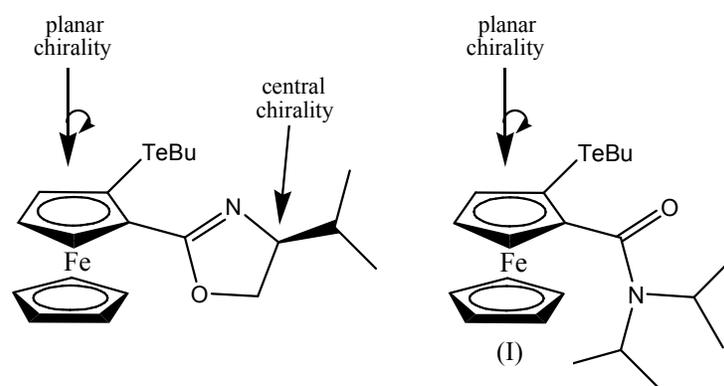


Figure 01 - Chiral tellurium ferrocenes

Those ferrocenes were employed as chiral probing agent at the enantiomeric differentiation of organic compounds using ^{125}Te NMR

Employing the (+)-I enantiomer the resulting signals resemble the polarimetric analysis, where the racemic mixture of N-(3,5-dinitrobenzoyl)- α -methyl-benzylamine produces a ^{125}Te NMR signal at an intermediary chemical shift compared to the signals under the effect of each pure enantiomer separately (Figure 2). As far as we know this is the first time that such observation is reported, where a fast dynamic interaction between a chiral tellurium ferrocene (I) with some mixture of a chiral organic compound results in a single sharp resonance peak observed at a position that is the population weighted averages of the chemical shifts, and correspond to the enantiomeric excess of that mixture. All others methodologies are based on the generation of two detectable

diastereoisomeric systems, with different physical properties, which exhibit different NMR spectra for each enantiomer.

1. INTRODUÇÃO

1.1. "O Telúrio"

O Telúrio foi descoberto em 1783, pelo Barão Franz Josef Müller von Reichenstein em Sibiu, Romênia.¹ É um elemento raro, branco-prateado, semi-metálico, tendo uma Abundância de 0,005 ppm na crosta terrestre. Ele existe em uma única forma, ao passo que os outros membros do grupo na tabela periódica exibem pelo menos duas formas alotrópicas. É geralmente encontrado em combinação com outros elementos e pode ser isolado a partir da poeira do minério de telureto de ouro. O Telúrio queima quando em contato com o ar e o oxigênio, apresentando uma chama azul-esverdeada formando o dióxido correspondente, sendo solúvel em HNO₃ e insolúvel em água e HCl.² Este elemento possui propriedades de semicondutores do tipo-p, sendo portanto, utilizado na indústria eletrônica. O elemento é usado no refinamento de zinco, onde a partir deste processo é eliminado cobalto. Outras aplicações metalúrgicas incluem seu uso como um elemento ligante, como, por exemplo, cobre e aço inoxidável. É ocasionalmente encontrado na forma pura,² porém é mais freqüente como telureto de ouro (Calaverita), ou combinado com outros metais. Os Estados Unidos, Canadá e Japão são os maiores produtores de Telúrio do mundo. Algumas propriedades do átomo de telúrio encontra-se apresentados nas Tabelas 01 e Tabelas 02 página 2.

Tabela 01 – Propriedades atômicas do átomo de telúrio.

Propriedades	atômicas
Número Atômico	- 52
Raio Atômico	- 0,143 nm
Massa Atômica	- 127,60 uma
Estrutura Cristalina	- Hexagonal
Configuração Eletrônica	- Kr 4d ¹⁰ 5s ² 5p ⁴

Tabela 02 – Propriedades atômicas do átomo de telúrio.

Propriedades Físicas

Ponto de ebulição	- 990°C
Densidade-20°C	- 6,25 g cm ⁻³
Ponto de fusão	- 450°C

1.1.1. Aplicações para o Telúrio.

O Telúrio passou a ser muito utilizado após a 2ª Guerra Mundial,³ onde foi modestamente utilizado em algumas ligas não-ferrosas e também como um agente de vulcanização secundário na indústria de borracha natural. Em 1958, surgiu um grande interesse nas propriedades termoelétricas de materiais contendo telureto de bismuto e telureto de chumbo, mas produtos de consumo não foram desenvolvidos naquele tempo. Em 1970 o Telúrio foi adicionado ao Selênio em materiais fotorreceptores para estender o alcance espectral de copiadoras. Compostos de Teluretos de Mercúrio-Cádmio encontram aplicações em sistemas detectores de infra-vermelho de uso militar e sistemas espaciais.

Correntemente, metalurgia e química dominam a demanda de Telúrio, sendo estimada em 220 m³/ano. Como apresentado abaixo:

- **Metalurgia** (75% da demanda): O Telúrio é adicionado como um elemento ligante (0,04%) para melhorar a usinagem do aço, sendo largamente utilizado desta maneira. Adicionado ao Cobre, o Telúrio melhora a maleabilidade sem decréscimo da condutividade. Enquanto que sua adição ao Chumbo melhora a resistência a vibração. Também é usado como um aditivo para ferro fundido e atua com um estabilizador.³

- **Química** (15% da demanda): O Telúrio funciona como um agente vulcanizante secundário para borracha, um acelerador em processos de emborrachamento, para reter a flexibilidade em altas temperaturas. Um componente de catálise para fibras sintéticas intermediárias e para indústria química.³

- **Elétrica** (8% da demanda): Usado como componente de liga em fotorreceptores de Selênio para copiadoras e impressoras. Como componente no Telureto de Cádmio-Mercúrio, sendo o principal material fotossensitivo empregado em sistema detector de infra-vermelho. Como um componente da liga de Telureto de Bismuto age como um dispositivo termoelétrico.³

- **Outras aplicações** (2% da demanda): Como pigmento para produzir diferentes cores em vidros e cerâmicas, etc.

1.1.2. Associação do átomo de Telúrio com outros elementos.

O Telúrio encontra-se geralmente associado à co-produtos de cobre,⁴ (Tabela 03) sendo recuperado a partir do lodo em refinarias de cobre eletrolítico. Os principais refinadores de Telúrio são: Bélgica, Canadá, Japão e os Estados Unidos..

Tabela 03 – Formas que encontra-se o telúrio elementar

Ligas e Pureza do Telúrio
Telúrio elementar, granulometria comercial (99,5%)
Telúrio elementar, alta pureza (99,99% - 99,9999%)
Ligas de Telúrio-Manganês
Ligas de Telúrio-Bismuto
Ligas de Telúrio-Cobre
Telúrio-Ferro
Dióxido de Telúrio
Ácido Telúrico

Presume-se que a (Tabela 03, página 4) não esteja completa, pois outros compostos podem surgir a cada dia, sendo que informações relacionadas a compostos não listados ou produtos podem ser obtidas pelo serviço de informação da STDA (Selenium and Tellurium Development Association).

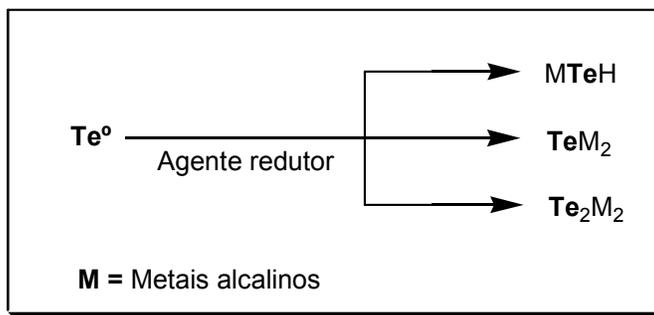
1.1.3. Compostos organotelúrio-aspectos gerais.

Os primeiros compostos orgânicos de Telúrio são conhecidos desde o século passado⁵, mas foi só durante as últimas décadas⁶⁻¹⁰ que surgiram publicações em periódicos especializados de estudos completos em relação a método de síntese, reatividade e estrutura destes compostos. Isto se deve principalmente à versatilidade conferida a molécula pelos grupos organotelúrio que sofrem reações altamente seletivas.

As espécies reativas de Telúrio podem ser classificadas, de forma genérica em eletrofílicas e nucleofílicas. Neste sentido deve ser destacada a propriedade do átomo de Telúrio de estabilizar tanto cargas positivas como negativas, o que lhe confere um caráter bifílico.^{11,12} Como consequência temos o fato do átomo de Telúrio, quando incorporado a substrato orgânicos, oferecer um amplo campo de aplicação a estes compostos, como intermediários orgânicos. Vale ressaltar também, a capacidade do átomo de Telúrio em sofrer reações de transmetalração com lítio¹⁴⁻²⁸, cobre^{18,29-34}, magnésio, cálcio e sódio³⁶. Vinil teluretos sofrem transmetalração com total retenção da configuração da dupla ligação, fazendo com que estas reações de deteluração sejam umas das mais exploradas.

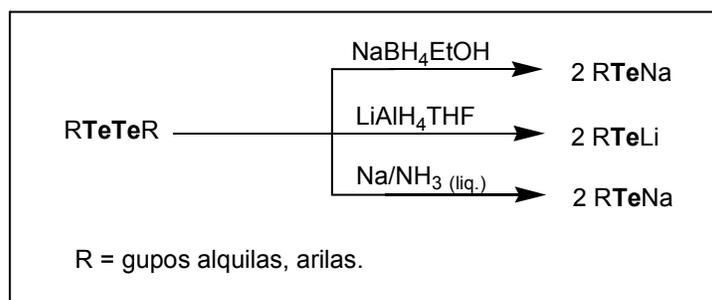
1.1.4. Obtenção de espécies nucleofílicas de Telúrio.

Na obtenção de espécies nucleofílicas de Telúrio o método mais empregado é o que utiliza a reação de Telúrio elementar com agentes redutores, levando a formação de hidrogenoteluretos, teluretos ou diteluretos de metais alcalinos^{37,38} (Esquema 01, página 6). É importante ressaltar que a natureza do produto depende diretamente da relação Telúrio/agente redutor, das condições do meio reacional e do tipo de agente redutor empregado.



Esquema 01 - Obtenção de espécies nucleofílicas utilizando telúrio elementar.

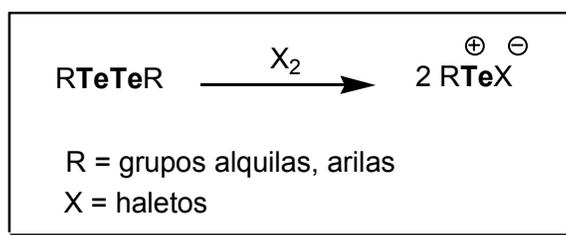
Outro método bastante utilizado é a reação de diteluretos de diorganoíla com agentes redutores, tais como, NaBH_4 , LiAlH_4 e Na/NH_3 resultando na formação de ânions telurolatos (Esquema 02).



Esquema 02 - Obtenção de espécies nucleofílicas utilizando telúrio na forma orgânica.

1.1.5. Obtenção de espécies eletrofílicas de Telúrio.

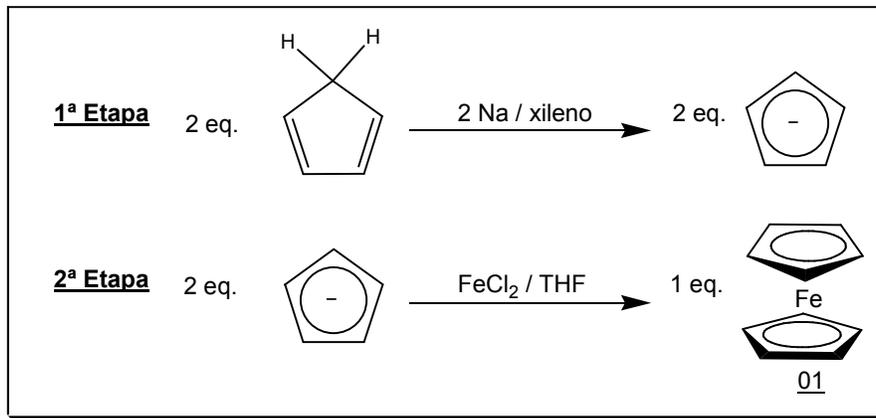
As principais fontes de espécies eletrofílicas de Telúrio são o tetracloreto de Telúrio, os haletos de telurenila e os diteluretos de diorganoíla, sendo que as espécies eletrofílicas empregadas com maior frequência são os haletos de telurenila, obtidos a partir dos diteluretos correspondentes³⁹⁻⁴⁴ (Esquema 03).



Esquema 03 - Obtenção de espécies eletrofílicas gerando haletos de telurenila

1.2. Ferrocenos

O ferroceno pode ser obtido por várias metodologias a mais comum está apresentada no Esquema 04.



Esquema 04 – Forma mais comum de obtenção do ferroceno.

Na primeira etapa (Esquema 04) ocorre a desprotonação do anel ciclopentadieno por um metal alcalino gerando o ânion ciclopentadienila, que posteriormente é colocado na presença de uma fonte de ferro(II) gerando assim um equivalente do ferroceno **01** na forma denominada sandwich⁴⁵.

O anel ciclopentadienila é plano e apresenta simetria D_{5h} . Quando o ânion contém um substituinte (considerando que não seja um substituinte assimétrico), o mesmo passa a apresentar simetria C_{2v} . Quando o ânion substituído está coordenado a um metal de transição, como acontece no caso do ferroceno, perde o elemento de simetria horizontal, passando a apresentar simetria C_s . A presença de um segundo substituinte no derivado de ferroceno, considerando que ele seja diferente do primeiro substituinte, faz com que a molécula passe a ser assimétrica. A Figura 02 (página 8) apresenta várias formas de representar um derivado de ferroceno 1,2-dissubstituído assimétrico e seu respectivo enantiômero.

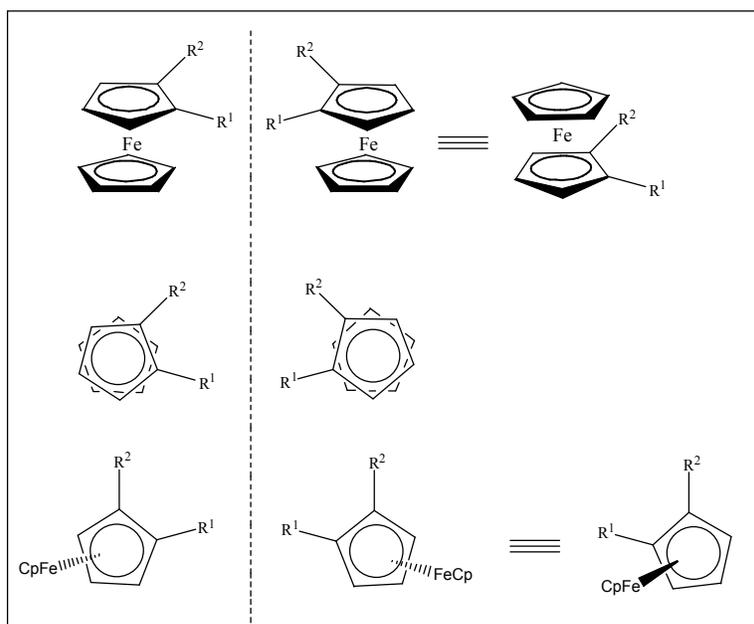


Figura 02 - Ferroceno dissustituído – assimétrico – $R_1 \neq R_2$

Para atribuir a configuração absoluta, as regras da IUPAC sobre compostos com quiralidade plana não se aplicam aos derivados de ferroceno. Esta atribuição pode ser feita de acordo com a proposta de Schlogl,⁴⁶ segundo a qual, o átomo de ferro deve estar situado para trás do grupamento ciclopentadienila substituído que está sendo analisado. Em seguida, os substituintes deste grupamento ciclopentadienila são nomeados de acordo com o sistema de Cahn, Ingold e Prelog e numerados de acordo a prioridade de cada substituinte.⁴⁷ Se esta numeração avança no sentido horário, o composto é denominado (R), como é o caso do (R)-1-etil-2-metil-ferroceno **2**. Se a numeração avança no sentido anti-horário, o composto é denominado (S), como no caso do (S)-1-etil-2-propil-ferroceno **3** (Figura 03).

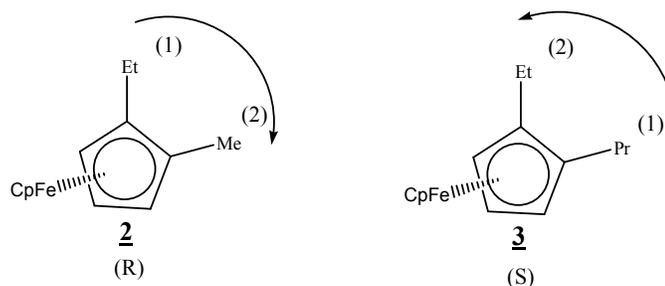


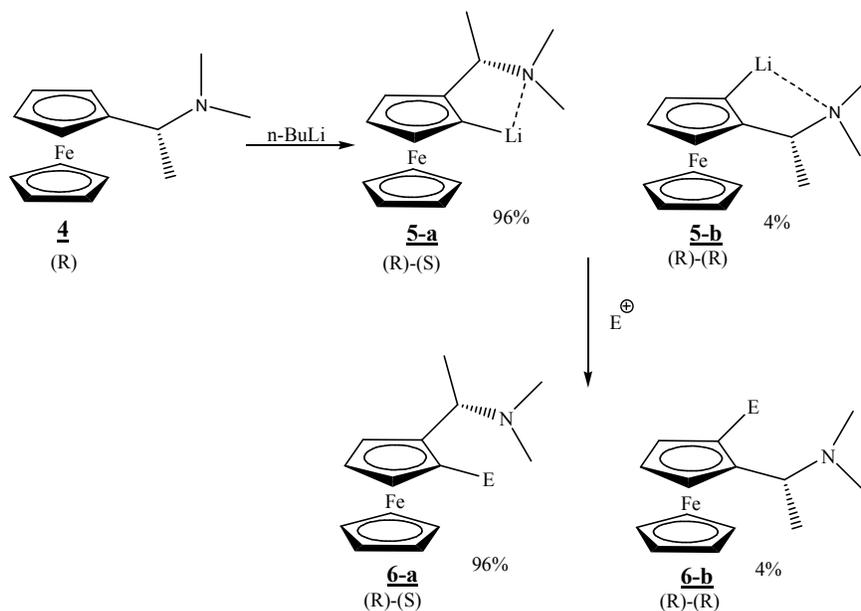
Figura 03 – Regra de nomenclatura para os enantiômeros planares de ferrocenos quirais.

1.2.1. Preparação de ferrocenos com quiralidade planar

Do ponto de vista estereoquímico, uma das mais importantes características de 1,2 ou 1,3-ferrocenos dissustituídos é a quiralidade planar apresentada por estes compostos. A facilidade na preparação de ferrocenos dissustituídos enantiomericamente puros despertou o interesse dos químicos orgânicos. Vários derivados quirais de ferrocenos têm sido utilizados como ligantes em catálise assimétrica.^{48, 49}

1.2.1.1 Ferrocenos quirais preparados por metalação diastereosseletiva

O método mais relevante para a preparação de derivados de ferroceno com quiralidade planar enantiomericamente puros é a orto-litiação diastereosseletiva e subsequente reação com um eletrófilo apropriado.⁵⁰ No início dos anos 70, Ugi usou uma amina quiral como *direct metalation group* (DMG) na preparação de ferrocenos 1,2 dissustituídos enantiomericamente puros (Esquema 05).⁵¹

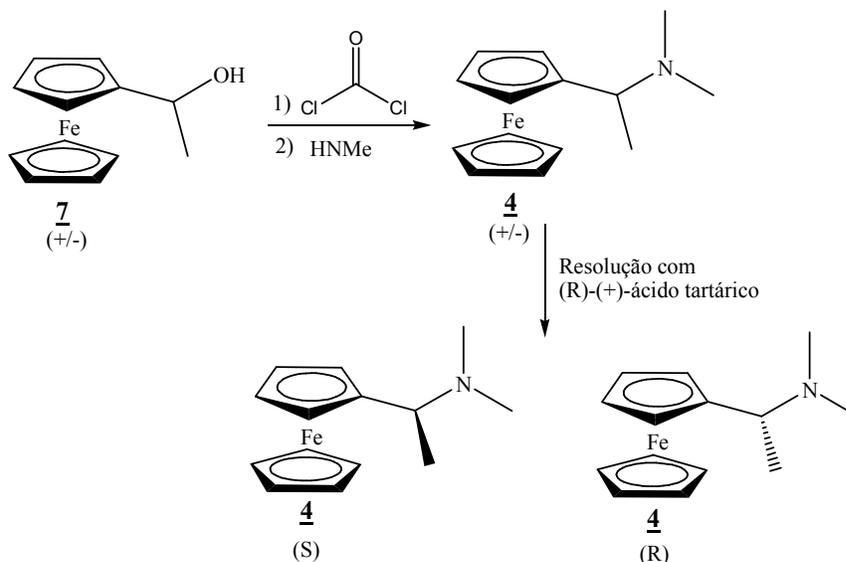


Esquema 05 – Metalação diastereosseletiva no ferroceno.

No Esquema 05 a litiação da (R)- α -ferroceniletildimetilamina **4** gera os dois possíveis diastereoisômeros **5-a** e **5-b** em uma proporção de 96:4. Após reação com um eletrófilo, os derivados de ferroceno 1,2 dissustituído **6-a** e **6-b** pode ser obtido na sua

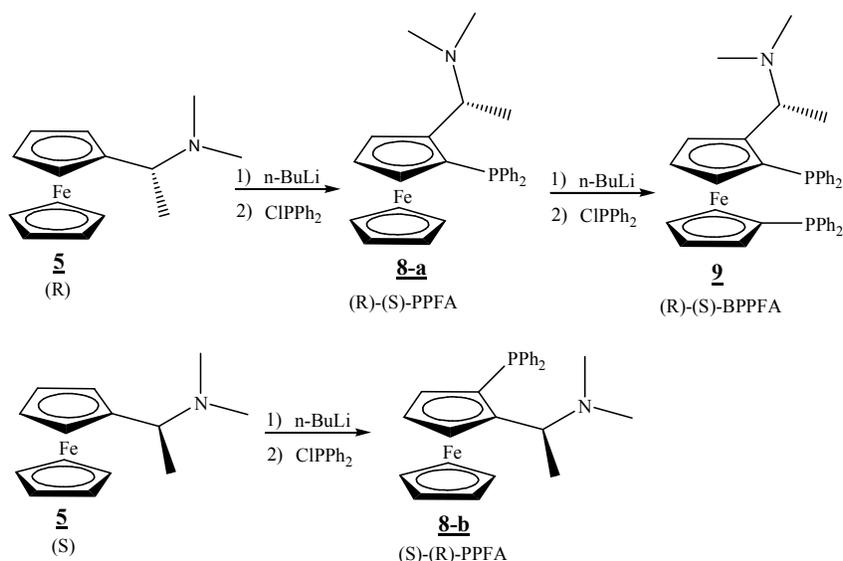
forma enantiomericamente pura através da remoção do diastereoisômeros minoritário **6-b** por cristalização ou cromatografia.

O ferrocenilamina **4** foi facilmente preparado por Ugi a partir do α -ferroceniletanol **7**. A amina racêmica foi resolvida com (R)-(+)-ácido tartárico, em um dos raros casos em que os dois diastereoisômeros formados são obtidos em alto rendimento (Esquema 06).



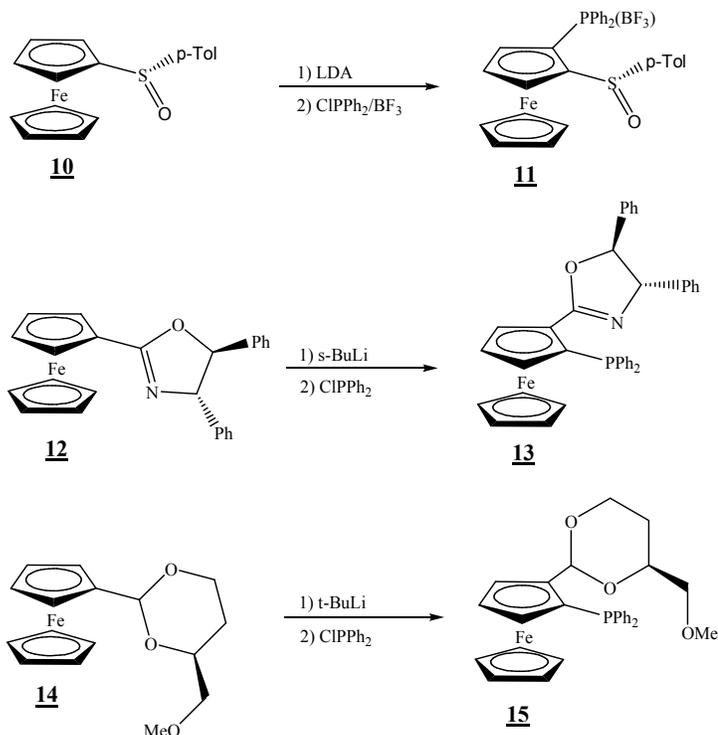
Esquema 06 – Resolução de ferrocenos com ácido tartárico

Durante a década de 80, vários derivados de ferroceno com quiralidade planar foram obtidos a partir da (R) e da (S)- α -ferroceniletildimetilamina. Houve um grande interesse dos químicos na preparação de ferrocenilfosfinas quirais para serem usadas em catálise assimétrica⁴⁹. Por exemplo : a metalação da (R)- α -ferroceniletildimetilamina, seguida pela reação com clorodifenilfosfina levou a formação da ferrocenilfosfina (R)-(S)-PPFA **8-a**⁵². Quando esta mesma reação é feita com o enantiômero (S), obtém-se a (S)-(R)-PPFA **8-b**⁵². A reação da (R)-(S)-PPFA com n-BuLi/TMEDA leva a metalação no outro anel ciclopentadienílico e a reação deste intermediário litiado com clorodifenilfosfina leva a formação da (R)-(S)-BPPFA **9**^{52a} (Esquema 07, página 11).



Esquema 07 – Orto-metalação gerando ferrocenos com quiralidade planar.

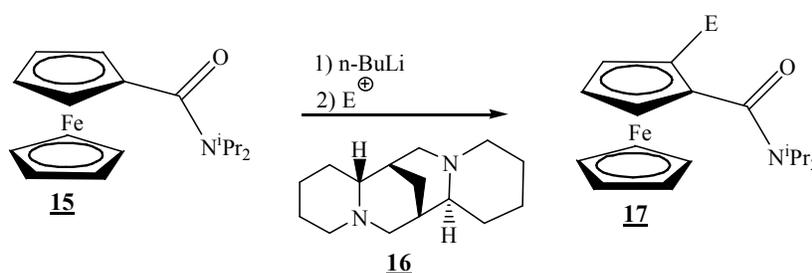
A estratégia para preparação de ferrocenos com quiralidade planar (envolvendo DMG esterogênicos) tem sido largamente aplicada, utilizando: sulfóxidos **10**⁵³, oxazolinas **12**⁵⁴ e acetais **14**⁵⁵. Para a obtenção de várias ferrocenilfosfinas quirais, (**11**, **13**, **15**) e outros derivados de ferroceno foi utilizado espécies contendo um grupo DMG (Esquema 08).



Esquema 08 – Grupos dirigentes de metalação

1.2.1.2. Ferrocenos quirais preparados por metalação enantiosseletiva

Um método diferente para a preparação de ferrocenos 1,2-dissubstituídos opticamente ativos com alto excesso enantiomérico, foi recentemente desenvolvido por Snieckus. O mesmo consiste na orto-litiação enantiosseletiva de ferrocenilamidas **15** usando o alcalóide (-)-esparteína **16** como agente de indução quiral. Neste caso, pela primeira vez foi possível gerar quiralidade planar em ferrocenos **17** com alta seletividade chegando a 100% e.e., sem a presença de um grupo estereogênico na molécula (Esquema 09).⁵⁶

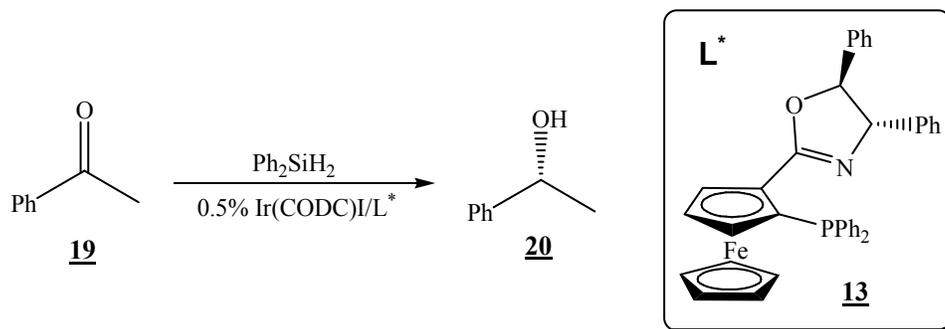


Esquema 09 – Composto **16** indutor de quiralidade na lítiação.

1.2.2. Ferrocenos quirais em catálise assimétrica.

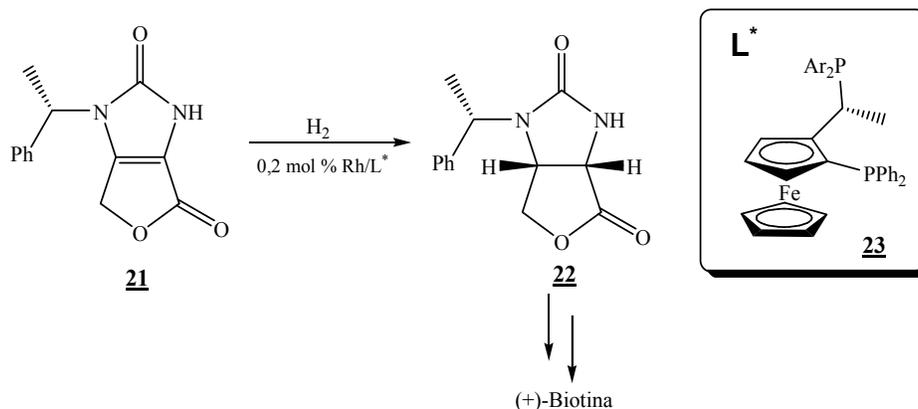
Vários derivados de ferroceno apresentando quiralidade planar tem sido utilizados como ligantes em catálise assimétrica. Entre estes derivados destacam-se as ferrocenilfosfinas. Vários exemplos bem sucedidos de reações catalíticas assimétricas envolvendo esse ligantes tem aparecido na literatura.⁴⁹ Alguns exemplos de reduções e acoplamentos estão descritos no Esquema 10 (página 13).

A redução enantiosseletiva de cetonas pró-quirais é uma importante reação em química orgânica, pois os álcoois opticamente ativos obtidos são importantes intermediários em síntese. O derivado de ferroceno **13** foi usado como ligante quiral na hidrossilação de cetonas catalisada por Ir(I). gerando via catálise assimétrica o álcool **20**, a partir da acetofenona **19** com alto excesso enantiomérico (Esquema. 10, página 13).⁵⁴



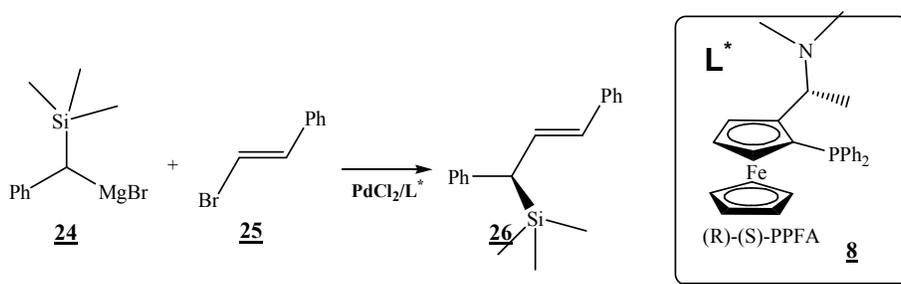
Esquema 10 – Hidrossilação de cetonas catalisada por Ir(I).

O ferroceno **23** é usado na redução assimétrica do composto **21**, na síntese industrial da (+)-biotina pela Companhia de Química e Biotecnologia fundada em 1897 (Lonza AG) (Esquema. 11).⁵⁷



Esquema 11 - Síntese industrial da (+)-biotina obtida pela companhia Lonza AG.

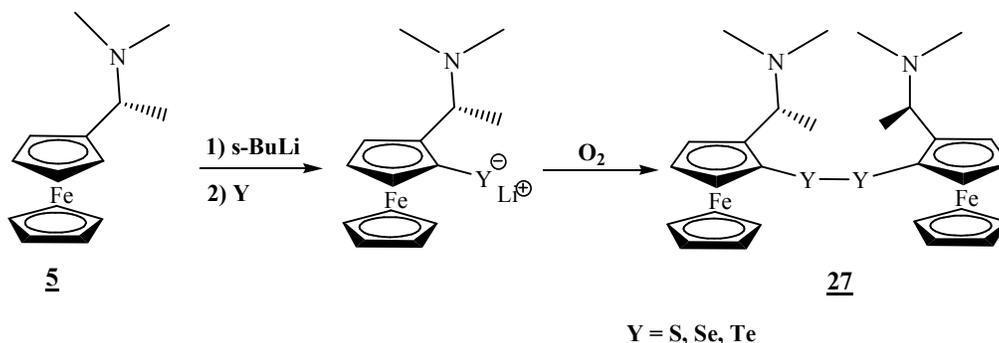
O acoplamento de reagentes de Grignard catalisado por Pd na presença da ferrocenilfosfina **8** (R)-(S)-PPFA) acontece com alto excesso enantiomérico. A reação de acoplamento entre o reagente de Grignard **24** e bromo estireno **25** leva ao produto **26** com 89% e.e. (Esquema 12, página 14).⁵⁸



Esquema 12 - Acoplamento de reagentes de Grignard catalisado por Pd.

1.2.3. Ferrocenos quirais contendo Telúrio e Selênio

Diteluretos, disselenetos e dissulfetos de diferrocenila com quiralidade planar **27** são preparados pela metalação diasterosseletiva do (R) e (S)- α -ferroceniletildimetilamina **5**, seguida pela adição do calcogeneto elementar ao ânion e finalmente a oxidação do intermediário de lítio formado com Te, Se ou S pelo ar (Esquema 13).⁵⁹

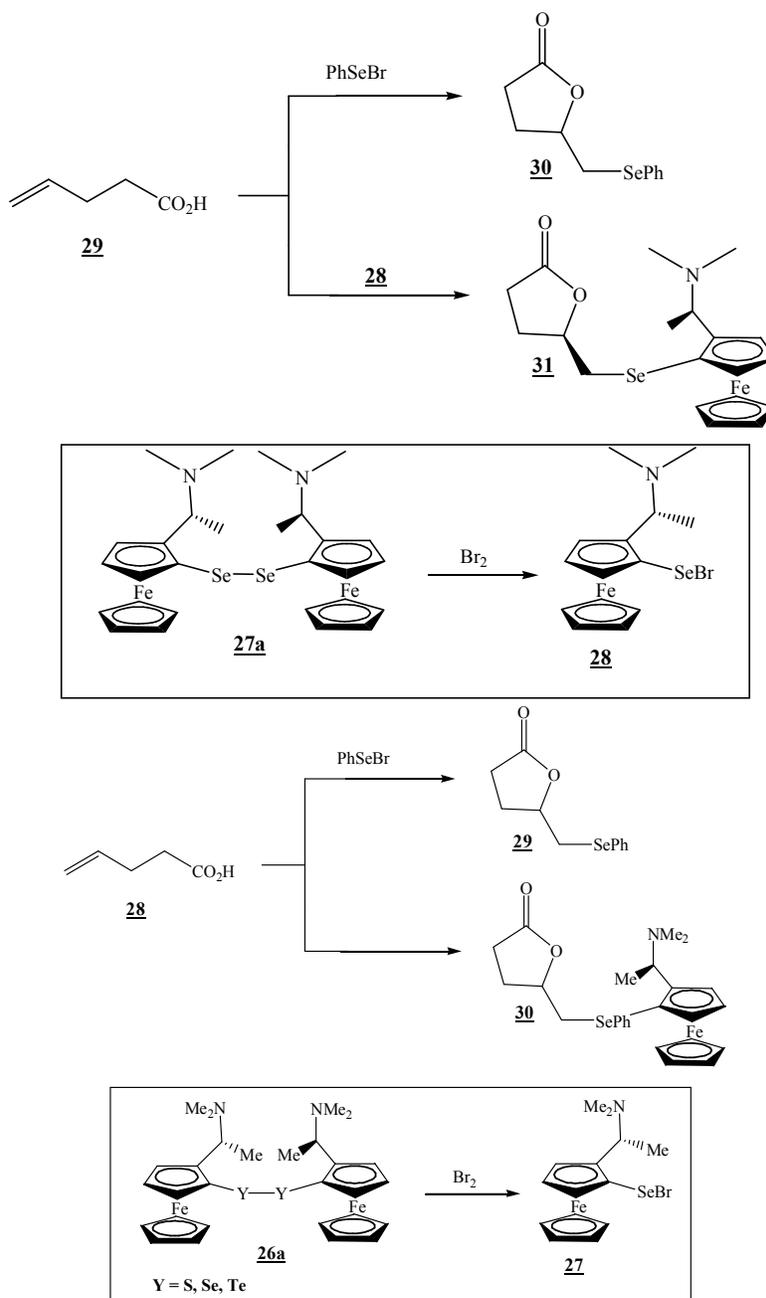


Esquema 13 - Metalação diasterosseletiva da (R) e (S)- α -ferroceniletildimetilamina.

Estes disselenetos e diteluretos têm sido usados em várias reações clássicas da química de Se e Te. Reações que produziam uma mistura racêmica quando estudadas com diteluretos e disselenetos não quirais foram estudadas com os derivados de ferroceno quirais levando a formação preferencial de um dos enantiômero.⁵⁹

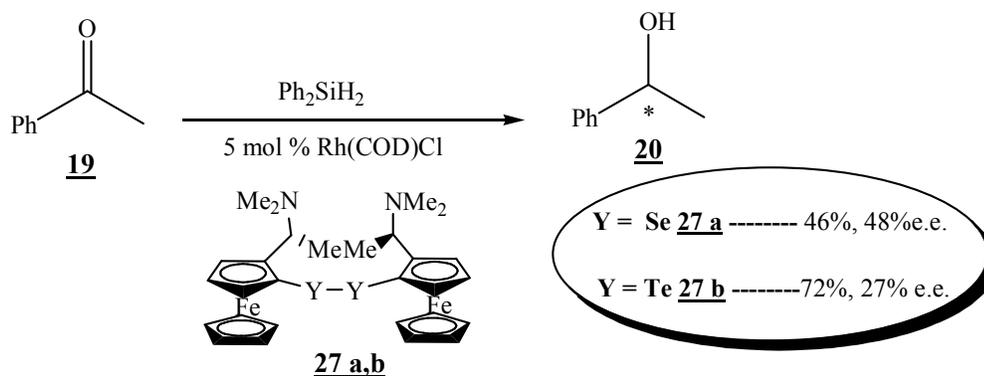
Um exemplo de uma reação clássica da química de Se, recentemente estudada com um disseleneto de diferrocenila quiral, é a selenociclização de ácidos γ,δ -insaturados com brometo de selenenila.⁶⁰ A reação do ácido carboxílico **29** com brometo de fenilselenenila leva a formação da selenolactona **30** racêmica. Quando é

usado o brometo de ferrocenilselenenila opticamente ativo **28**, a selenolactona **31** é obtida com 95 % de excesso diastereomérico (Esquema 14).⁶¹



Esquema 14 - Formação da selenolactona.

Disselenetos e diteluretos de diferrocenila também podem ser usados como ligantes. Um exemplo é a redução assimétrica de cetonas pró-quirais catalisadas por complexos de Rh(I) usando diferrocenil dicalcogenetos **27** como ligantes quirais. O álcool **20** foi obtido pela redução assimétrica da acetofenona **19** (Esquema 15).⁶²



Esquema 15 - Redução assimétrica de cetonas pró-quirais.

1.3 Utilização da técnica de RMN para determinação de pureza enantiomérica⁶³

A recente evolução da síntese assimétrica tem levado a um grande aumento na demanda de métodos que possuam exatidão e confiabilidade nas medidas de excessos enantioméricos. Portanto torna-se, importante desenvolver técnicas analíticas novas e melhoradas para esta finalidade, além de compreender seu mecanismo de funcionamento. A química fina e a indústria farmacêutica têm mostrado grande interesse nestes métodos para medir excessos enantioméricos, pois alguns países são detentores de duras leis reguladoras que regem a introdução de novas drogas enantiomericamente puras no mercado. Embora mais de 50% das drogas comerciais sejam quirais, menos da metade destas drogas são comercializadas na sua forma enantiomericamente pura, sendo somente 10% das drogas sintéticas, disponíveis nesta forma.⁶³

A medida de excesso enantiomérico por RMN tornou-se uma ferramenta muito importante contra fraudes de medicamentos, pois os enantiômeros possuem diferentes atividades, por exemplo, o (S)-warfarin⁶³ tem um potencial seis vezes maior como anticoagulante que seu respectivo enantiômeros (R). O (S)-propranolol⁶³ é um anti-hipertensivo e antiarrítmico usado no tratamento de doenças cardíacas, enquanto que o enantiômero (R) atua como contraceptivo. O alcalóide (-)-levorfanol⁶³ é um potente analgésico narcótico, porém seu enantiômero (-) não possui nenhuma atividade como analgésico, mas está sendo introduzido no mercado como um supressante de tosse.

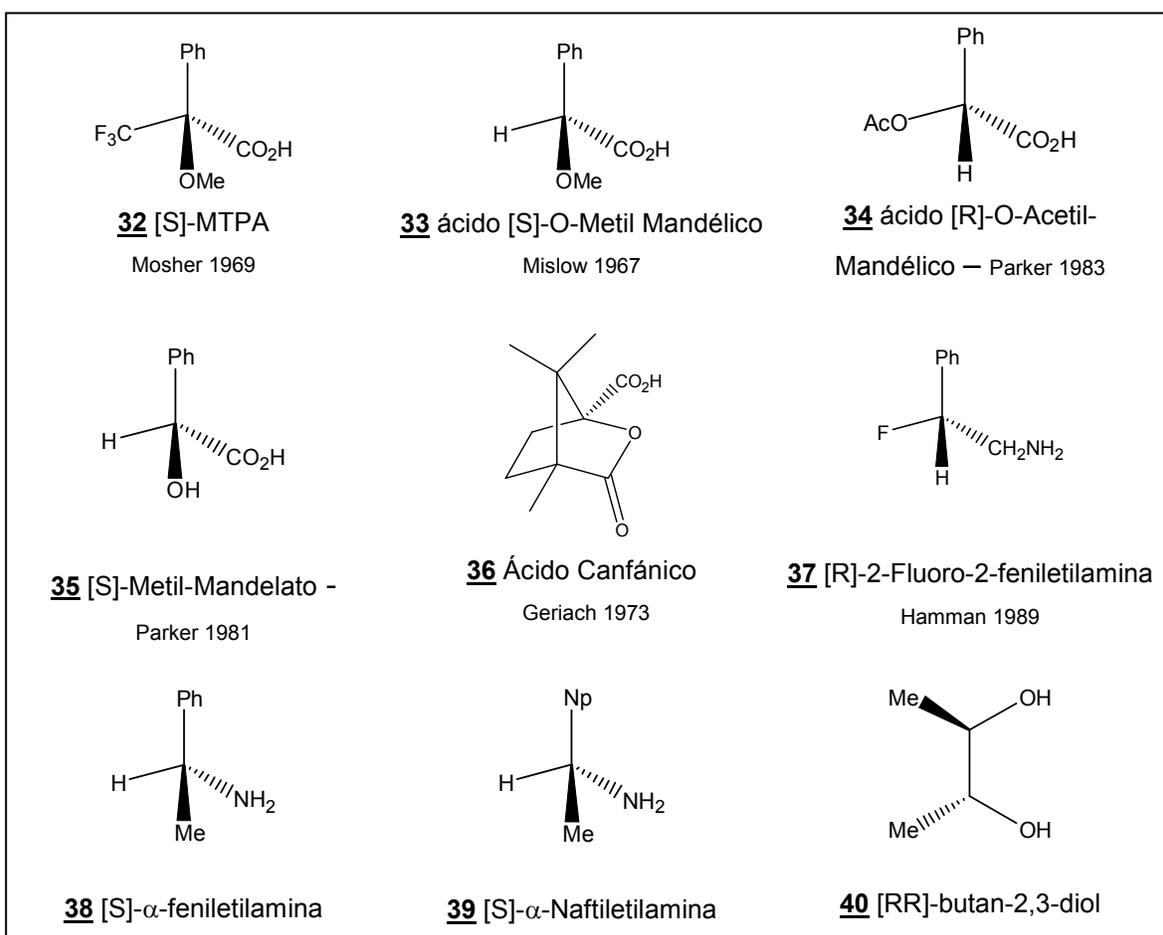
Várias técnicas de análise enantioméricas foram publicadas numa revisão por Parker.⁶³ Os métodos gerais são baseados na associação de compostos quirais com reagentes quirais, produzindo novas espécies que exibem diferentes espectros de

RMN, que podem ser correlacionados com os enantiômeros que são alvo de análise. Estas espécies podem ser classificadas de três formas:

1. *Chiral Lanthanide Shift Reagents* (CLSRs) que atuam como agente de deslocamento químico;^{64,65}
2. *Chiral Solvating Agents* (CSAs), que formam complexos diastereoisoméricos *in situ* podendo ser analisados diretamente;^{66,67}
3. *Chiral Derivatizing Agents* (CDAs), que formam diastereoisômeros através de ligação química com compostos racêmicos.⁶⁸

Alguns dos mais utilizados CDAs para análise de RMN ^1H e/ou ^{19}F estão apresentados no Quadro 01. Destes o mais utilizado é o ácido α -metoxi- α -(trifluorometil)fenil acético **32**, que foi introduzido por Mosher em 1969.⁶⁹

Quadro 01 – Agentes de derivatização quiral para análise de ^1H e ^{19}F RMN.



A adição de CLSR a um composto orgânico pode resultar em deslocamentos dos sinais de Ressonância Magnética Nuclear, o tamanho do deslocamento é determinado pela distância do próton ao grupo doador de elétrons. Os lantanídeos de número de coordenação igual a seis formam complexos que não possuem uma ligação formal, mas sim um tipo de interação com um composto orgânico que torna a troca muito rápida para o tempo de detecção por RMN.

O complexo **41** constituído pela molécula de cânfora substituída e o lantanídeo európio, $(Eu(pvc)_2)^{70}$ é utilizado como reagente de deslocamento quiral e foi um dos primeiros trabalhos empregando lantanídeos. Vários outros reagentes de deslocamento (**41**, **42** e **43**)⁷¹⁻⁷⁴ comumente utilizados estão descritos na Tabela 04. Muitos deles são disponíveis comercialmente.

Tabela 04 – Comuns Reagentes quirais de deslocamento.

	Estrutura do Ligante	Lantânio	Fórmula do Complexo
41		Eu	Eu(pvc) ₃
42		Eu Pr Yb	Ru(tfc) ₃ Pr(tfc) ₃ Yb(tfc) ₃
43		Eu Pr Yb Eu	a Eu(hfc) ₃ b Pr(hfc) ₃ c Yb(hfc) ₃ d Eu(dcm) ₃

pvc = pivaloil-d-canfonato
tfc = trifluoro hidroxil-metileno-d-canfonato
hfc = heptafluorohydroximetileno-d-canfonato
dcm = dicanfonil-d-metanoato

O reagente **43-d** apresenta uma boa diferença de deslocamento em dispersões, enquanto o **43-a** fornece grandes valores de $\Delta\delta\Delta\delta$ para os complexos diastereoisoméricos com substratos quirais em ^{13}C que em RMN ^1H . O complexo praseodímio **43-b** apresenta grandes valores $\Delta\delta\Delta\delta$ na adição de baixas concentrações de reagente de deslocamento,^{75,76} enquanto o **43-c** mostra-se superior ao **43-b** em análises de sulfóxidos quirais.⁷⁷ O reagente de deslocamento praseodímio oferece a vantagem em análise de grupos “metil” diastereotópicos, que induz o deslocamento para baixas frequências, em lugar de altas frequências como notado para o complexo de európio. Esta propriedade tem sido usado para determinação de pureza enantiomérica de ácido carboxílico em sua forma de carboxilato. O uso de reagentes de deslocamento aquiral como, por exemplo, Tris(tetrafenilimidodifosfinato)praseodímio (III), $\text{Pr}(\text{tqip})_3$,^{78,79} a espécie di-nuclear formada com o sal de potássio do ácido carboxílico apresenta “baixa troca” podendo ser detectado na escala de tempo do RMN. Assim como o ácido 2-fenilbutírico racêmico que fornece complexos diastereoisomérico (SS/RR e RS) que são claramente distinguíveis por RMN de ^1H (CD_2Cl_2 ou C_6H_6) (Figura-04), por serem deslocados para baixas frequências.

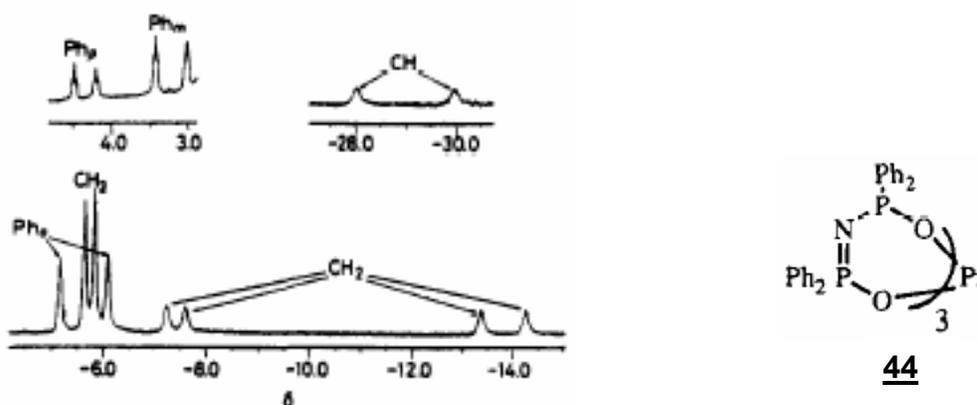
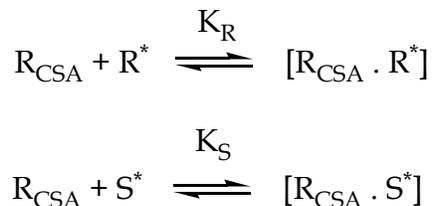


Figura 04 – RMN de ^1H dos complexos diastereoisoméricos obtido da complexação $\text{Pr}(\text{tqip})_3$ (**44**) e 2-fenilbutirato, (CDCl_2 , 293K)

Várias revisões têm sido compiladas, onde são apresentados diversos detalhes na aplicação de reagentes de deslocamentos quirais com lantanídeos.^{64,80} A maioria das aplicações envolvem análises de RMN ^1H , porém outros núcleos (^{13}C , ^{19}F e ^{31}P) são também comumente usados.

Os CSAs formam complexos diastereoisoméricos com enantiômeros via equilíbrio de rápida reversibilidade que competem com o solvente. O deslocamento químico anisocrônico tem duas possíveis causas, a primeira refere-se à posição relativa do grupo magnético anisotrópico (fenil, carbonil) em solução formando confôrmeros de baixa energia em relação a outro substituinte no complexo diastereoisomérico. Além disso, os tamanhos relativos das constantes de complexação K_R e K_S podem ser importantes.



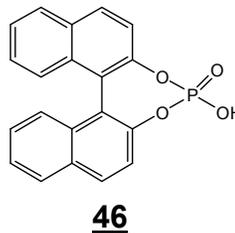
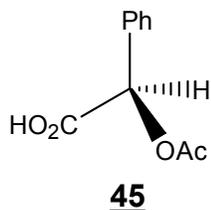
A troca entre a forma quiral e aquiral de solvatação é muito rápida frente a escala de tempo de detecção do equipamento de Ressonância Magnética Nuclear, desta maneira o sinal observado referente a cada enantiômeros $\bar{\delta}_R$ e $\bar{\delta}_S$, representa a média do deslocamento químico da população quiral e aquiral ($\bar{\delta}_R$, $\bar{\delta}_S$, $\bar{\delta}_{\text{aquiral}}$), observada na equação abaixo.

$$\Delta\delta\Delta\bar{\delta} = \Phi_R(\bar{\delta}_{\text{aquiral}} + K\bar{\delta}_R) - \Phi_S(\bar{\delta}_{\text{aquiral}} + K\bar{\delta}_S)$$

O método (CSA) é vantajoso por ser de rápido e simples execução, não levando a racemização das amostras ou envolve resolução cinética, contanto que os complexos permaneçam em solução. Nem sequer a pureza enantiomérica do CSA é problemático; pois somente a forma racêmica CSA possui $\Delta\bar{\delta}$ igual a zero, qualquer outra proporção enantiomérica apresentará valores $\Delta\delta\Delta\bar{\delta}$ intermediários. Um problema essencial para este método está associado aos valores de $\Delta\delta\Delta\bar{\delta}$ que tendem a ser pequenos, mas com equipamento munido de altos campos o problema não se torna crítico. Além disso, somente um número limitado de cosolventes podem ser utilizados. Solventes apolares (CDCl_3 , CCl_4 , C_6D_6) tendem a maximizar o efeito anisocrônico entre os complexos diastereoisomérico enquanto solventes polares solvata preferencialmente o soluto e o $\Delta\bar{\delta}\Delta\delta$ cai para zero.

Duas outras revisões bastante inclusivas interessantes apresentam outras aplicação de CSA em determinação de pureza de enantiomérica.^{66,67} Porém foi Pirkle quem primeiro observou os diferentes sinais de ^{19}F RMN para os enantiômeros do 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol na presença do (R)-2-nafitiletilamina. Recentemente, o 1,2-difenildiaminoetano tem sido empregado em análise de ácidos carboxílicos quirais. Na análise do 2-ácido arilpropanóico (em drogas como o Ibuprofen e Ketoprofen), o metino responsável por um multiplete apresenta até 0,17 ppm de resolução anisocrômica (298K, CDCl_3), enquanto o dubleto referente a um grupo metil no ácido 2-halopropiônico apresenta 0,3 ppm de resolução, ambos os experimentos foram obtido em idênticas condições de análises.⁸¹

O ácido enantiomericamente puro (ácido(R)-O-acetilmandélico) **45**⁸² e o composto **46**⁸³ apresentam grandes valores de $\Delta\delta$, e pode possuir funcionalizações (NH_2) na sua estrutura que ajudam na solubilidade do substrato. No caso do sal diastereoisomérico formado pelo ácido (R)-O-acetilmandélico e a α -feniletilamina, o $\Delta\delta_{\text{H}}$ dos hidrogênios referente ao dubleto ($\text{CH}-\text{CH}_3$), varia com a temperatura e composição enantiomérica (Figura 05).



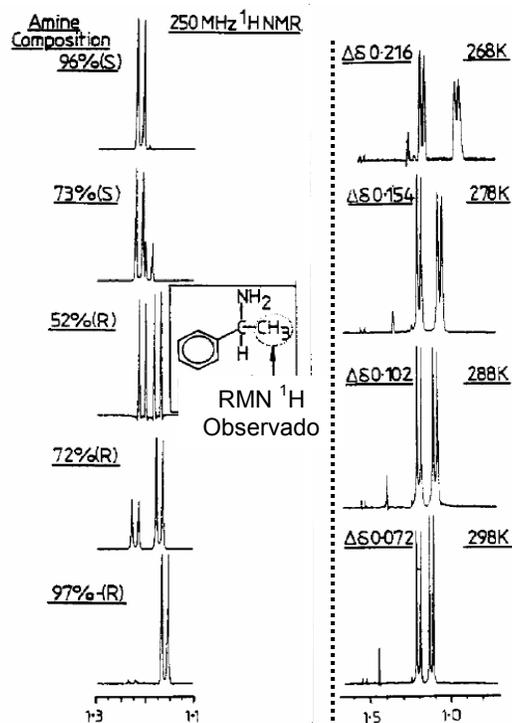


Figura 05 – Variação do $\Delta\delta_H(\text{CDCl}_3)$ do dubleto referente ao grupo metil do sal diastereoisomérico da α -feniletilamina com o (R)-O-acetilmandélico.

As constantes de equilíbrio de dissociação na formação dois complexos diastereoisoméricos distintos em forma de sal, faz com que o $\Delta\delta_H$ varie também.^{82,84} Este comportamento é precisamente refletido usando o (S)-O-acetilmandélico. O dubleto relativo ao complexo [(S)- α -feniletilamina/(R)-O-acetilmandélico] é deslocado para baixas frequências (todos os outros sinais de ressonância) com a temperatura baixa, isto consiste no fato das estruturas atingirem uma conformação de menor energia e maior proximidade dos grupos anisocrônicos. A linearidade dos dados plotados $[\ln\Delta\delta_H]$ versus $1/T$ (T, na escala de Kelvin), com a variação da temperatura variando de 318-268K da suporte a idéia de que existe um confômero preferencial com valores de temperaturas mais baixas.

1.4. Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te

O elemento telúrio apresenta dois isótopos ativos em RMN : ^{123}Te e ^{125}Te . Entretanto, o dado de receptividade do isótopo ^{125}Te (Tabela 05, página 23) é relativamente alto chegando a doze vezes mais quando comparado com a

receptividade do ^{13}C , esta propriedade permite dizer que o sinal de RMN de ^{125}Te aparecerá doze vezes mais rápido que o sinal de RMN de ^{13}C . ficando mais fácil de entender o porque do ^{125}Te ter sido muito mais estudado.⁸⁵

Tabela 05 - Propriedades nucleares dos isótopos ^{125}Te e ^{123}Te

Isótopo	Spin	Abundância natural (%)	Frequência de ressonância (MHz)	Receptividade (em relação ao ^{13}C)
^{123}Te	1/2	0,87	26,2	0,9
^{125}Te	1/2	6,99	31,5	12,5

Pode-se notar que a abundância natural do isótopo ^{125}Te também possui uma vantagem frente ao ^{123}Te , chegando a aproximadamente sete vezes maior.

1.4.1. Deslocamento químico

Os deslocamentos químicos de ^{125}Te são tomados tendo o telureto de dimetila como referência ($\delta\delta = 0$ ppm). Este composto pode se usado como referência interna ou externa.

Apesar da volatilidade do telureto de dimetila (p.e. = 36°C) facilitar a remoção deste de amostras não voláteis, ele não é totalmente inerte e por esse motivo normalmente é usado como referência externa. Porém devido ao seu odor desagradável, os pesquisadores preferem trabalhar com uma solução de ditelureto de difenila em CDCl_3 ($\delta\delta = 422$ ppm) como padrão.

A variação do deslocamento químico de ^{125}Te é bem grande e chega perto dos 5000 ppm. A Tabela 06 (página 24) mostra o deslocamento químico de alguns compostos selecionados.⁸⁵

Tabela 06 - Deslocamento químico de ^{125}Te de compostos selecionados

Composto	$\delta\delta^{125}\text{Te}$ (ppm) ^a
TeCl_4	1138, 1237 ^b
PhTeCl_3	917, 1229 ^b
MeTeMe	0
PhTePh	330
PhTeCH=CH_2	615
PhTeC=CPh	475
$\text{Me}_3\text{SnTeSnMe}_3$	-1214
PhTeTePh	422
$\text{Ph}_3\text{Te}^+\text{I}^-$	788
$\text{Ph}_3\text{Te}^-\text{Li}^+$	311
Me_2TeCl_2	749
Me_4Te	-67

^a em CDCl_3 , ^b em C_6D_6

Assim como vários outros núcleos pesados, o deslocamento químico de sinal de RMN de ^{125}Te esta sujeito a uma grande dependência da temperatura.⁸⁶ Os sinais podem ser deslocados vários ppm com apenas alguns graus centígrados de variação de temperatura. Por este motivo a temperatura deve ser muito bem controlada durante o experimento. A dependência da concentração é relativamente pequena e pode ser negligenciada em experimentos de baixa e moderada concentração. Entretanto, o solvente tem uma importante influência no deslocamento químico e o mesmo composto, medido em solventes diferentes, pode levar a uma grande diferença no deslocamento químico.

1.4.2. Constantes de acoplamento

Dados de constantes de acoplamento envolvendo RMN de ^{125}Te não são muito abundantes na literatura e são principalmente relativos a acoplamentos de uma ligação (^1J). A Tabela 07 (página 25) mostra o valor típico de várias constantes de acoplamento envolvendo ^{125}Te .^{85,87}

Tabela 07 - Constantes de acoplamento envolvendo ^{125}Te

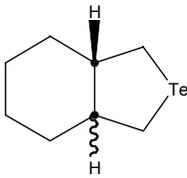
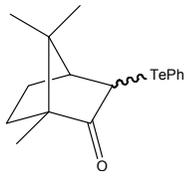
Acoplamento	Constante de acoplamento	Exemplo
$^1J(^{125}\text{Te} - ^1\text{H})$	Aproximadamente -60 Hz	H_2Te (-59 Hz)
$^2J(^{125}\text{Te} - ^1\text{H})$	Entre -20 e -90 Hz	EtTeEt (-22,7 Hz)
$^1J(^{125}\text{Te} - ^{13}\text{C})$	Entre 150 e 550 Hz (dependente da hibridação do átomo de C)	MeTeMe (162 Hz) $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{Te}$ (285 Hz) $\text{MeTeC}=\text{CBu}$ (531Hz)
$^1J(^{125}\text{Te} - ^{19}\text{F})$	Varia muito conforme o composto	Ph_2TeF_2 (530 Hz) TeF_6 (3688 Hz)

1.4.3. Aplicações estereoquímicas

Poucos exemplos de aplicações estereoquímicas envolvendo RMN de ^{125}Te foram publicados. Devido à grande diferença no deslocamento químico de RMN de ^{125}Te observada em diastereoisômeros, este é um campo que deverá crescer muito no futuro.

Alguns exemplos são dados no Quadro 02. Os estereoisômeros do composto bicíclico **47** diferem em 34 ppm no deslocamento químico de RMN de ^{125}Te .⁸⁸ A diferença de deslocamento químico dos dois derivados diastereoméricos de cânfora **48** é ainda maior, e chega ao 177 ppm.⁸⁹

Quadro 02 – Diferença no deslocamento ^{125}Te entre diastereoisômeros.

47	48
	
<i>cis</i> $\delta = 209$ ppm <i>trans</i> $\delta = 175$ ppm	<i>endo</i> $\delta = 598$ ppm <i>exo</i> $\delta = 775$ ppm

1.4.4. Estudo de ^{125}Te RMN de ferrocenos quirais

Visto que os compostos de ferroceno possuem uma quiralidade diferenciada dos demais compostos orgânicos, apresentado em uma única molécula três tipos de centro

assimétrico (central, planar e axial) optou-se em estudar ferrocenos contendo telúrio como probe quiral na enantiodiferenciação de compostos orgânicos por RMN de ^{125}Te . O átomo de telúrio foi escolhido em função da facilidade de se obter um espectro de Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te (como já mostrado anteriormente) e pelo fato dos deslocamentos químicos de seus diastereoisômeros terem uma grande variação comparado com o núcleo de hidrôgeno. Os teluro ferrocenos poderão ser estudados com diversificadas classes de compostos orgânicos dentre elas álcoois, aminas, cetonas, entre outras.

2. OBJETIVOS

O objetivo deste trabalho divide-se em duas partes, conforme listado abaixo:

1. Parte A: Síntese dos materiais de partida, intermediários e os compostos finais de telúrio, como apresentado abaixo;
 - Obtenção do ácido 1-ferroceno carboxílico,
 - Obtenção das β -hidroxi-amidas-ferroceno ou da N,N-diisopropilferroceno-carboxiamida.
 - Obtenção das ferroceniloxazolininas
 - Obtenção do composto **49** (Figura 06) e os compostos **50** e **51**, (Figura 07).
2. Parte B: Utilização dos compostos de telúrio previamente sintetizados como *probres* no estudo de enatiodiferenciação empregando a Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te , e a otimização das condições experimentais empregadas nas análises de RMN de ^{125}Te .

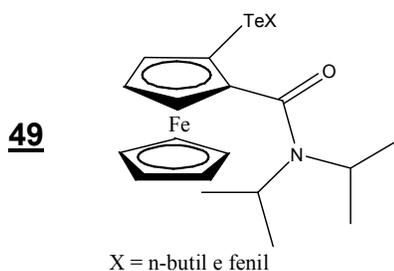


Figura 06 – Estrutura N,N-diisopropil-2-organoiltelúrio-ferrocenocarboxiamida

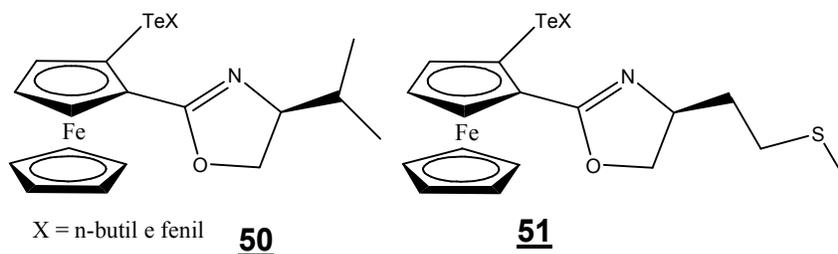


Figura 07 – Novos compostos teluro oxazolinilferrocenos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

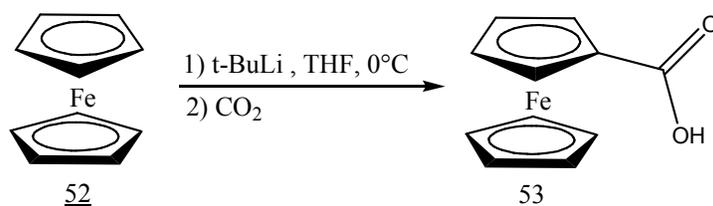
Parte A

A primeira parte deste trabalho aborda a preparação de novos compostos de Te para posterior utilização como probes na determinação de excessos enantioméricos via ressonância magnética nuclear (RMN) de ^{125}Te .

3.1. Síntese dos reagentes necessários para preparação dos Teluro oxazolinilferrocenos

3.1.1. Síntese do ácido 1-ferrocenocarboxílico (**53**).⁹⁰

A síntese do composto **53** foi realizada com a desprotonação do composto **52**, (Esquema 16) o ânion apresentou uma coloração laranjada. O borbulhamento de CO_2 ocorreu conforme Figura 08 (página 31) onde o gás foi seco durante borbulhamento em dois frascos lavadores (B) assim entrou em contato com o ferroceno litiado formando o ânion carboxilato (Figura 09, página 32). A protonação do ânion ocorreu durante a extração, onde a precipitação do composto **53** ocorreu com a adição de ácido clorídrico diluído até pH 5.



Esquema 16 – Síntese do ácido ferrocenocarboxílico.

A utilização do t-BuLi favorece a desprotonação de apenas um dos anéis ciclopentadienila, mesmo assim a seletividade não é absoluta possibilitando a obtenção de 5-10% do ácido 1,1'-ferrocenodicarboxílico, enquanto que a utilização de n-BuLi ou sec-BuLi tende a desprotonar ambos os anéis.⁹⁰

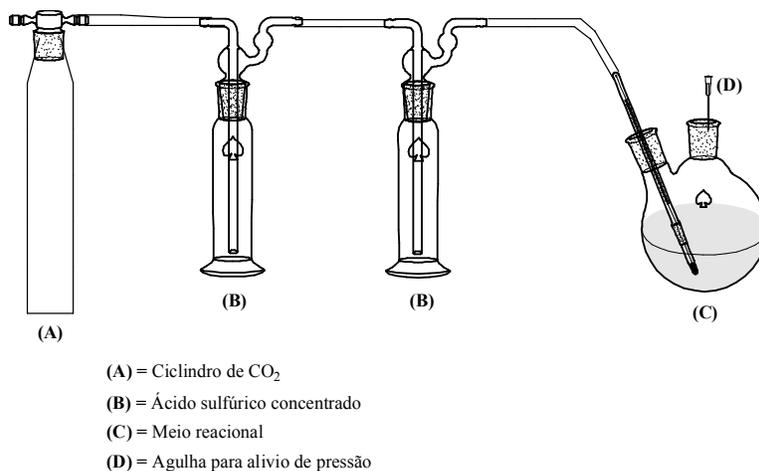


Figura 08 – Aparato de secagem do CO₂

A extração foi realizada com éter etílico retirando o excesso de ferroceno da solução, enquanto que o composto **53** permaneceu na solução de pH 5 e foi filtrado. O rendimento químico desta reação foi baixo devido as impurezas arrastadas durante a precipitação, e a purificação não foi possível via sílica *flash*. Desta forma o composto **53** não foi caracterizado, mas foi utilizado imediatamente na etapa de síntese das amidas e estas foram caracterizadas e confirmando que o composto **53** foi obtido anteriormente.

A literatura⁹¹ realiza a cristalização do ácido ferrocenocarboxílico com hexano. Este procedimento foi realizado, e conseguiu-se precipitados de cor bastante escura diferentemente do obtido pela literatura que eram cristais laranjados, assim abandonou-se este método.

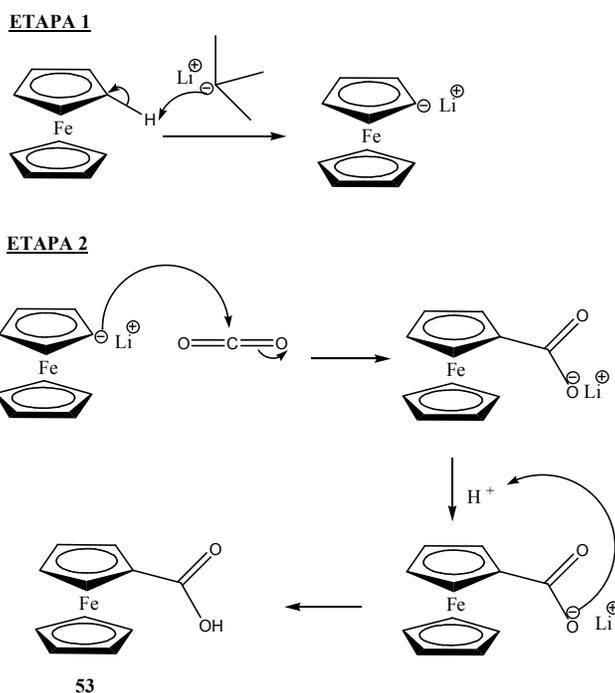
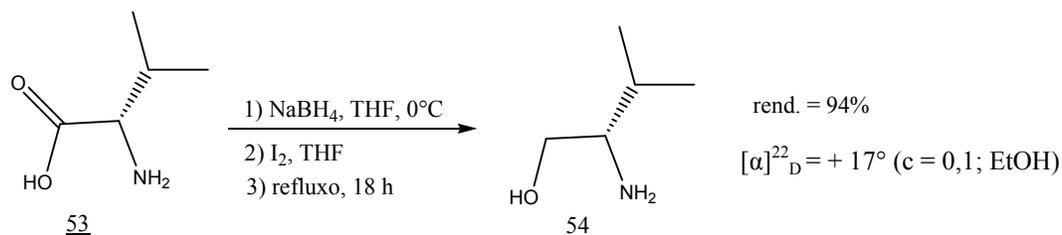


Figura 09 – Mecanismo do obtenção ácido ferrocenocarboxílico **53**

3.2. Obtenção dos Aminoálcoois

3.2.1. (S)-(+)-2-amino-3-metil-butan-1-ol

A preparação dos aminoálcoois foi realizada a partir dos respectivos aminoácidos sendo um deles o ácido-(S)-2-amino-3-metilbutanóico, conforme o Esquema 17.



Esquema 17 – Redução do ácido-(S)-2-amino-3-metilbutanóico.

Este procedimento⁹² já vem sendo utilizado em nosso laboratório para redução dos aminoácidos. Primeiro adiciona o aminoácido, NaBH₄ e finalmente o THF, esta solução foi resfriada em banho de gelo, a adição da solução de I₂/THF, gera um intermediário de boro responsável pela redução do grupo carboxílico,⁹³ e durante a redução liberou-se um grande volume de gás hidrogênio.

A caracterização ocorreu via RMN de ^1H e ^{13}C , onde observa-se no espectro de ^1H (Figura 10) do valinol em δ 0.90 e 0.93 ppm ($J= 4,48$ Hz) dois dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios das duas metilas; em δ 1,61 ppm observa-se um octeto referente aos sinais do hidrogênio H_3 terciário do substituinte isopropil; em δ 2,57 ppm, observa-se um duplo duplo dubleto (ddd) ($J^1= 8,65$ Hz, $J^2= 6.36$ Hz, $J^3= 3.85$ Hz) relativo aos sinais do hidrogênio ligação $-\text{CH}-\text{N}$, além de um singlete largo dos prováveis hidrogênios lábeis (NH_2 e OH).

Em δ 3,31 e 3,64 ppm, observam-se dois duplos dubletos referentes aos sinais dos hidrogênios da ligação CH_2-O , devido ao acoplamento geminal ($J = 10,6$ Hz) e ao acoplamento com o hidrogênio vicinal (α -amino) com constantes $J= 8,65$ Hz e $J=3,85\text{Hz}$, respectivamente.

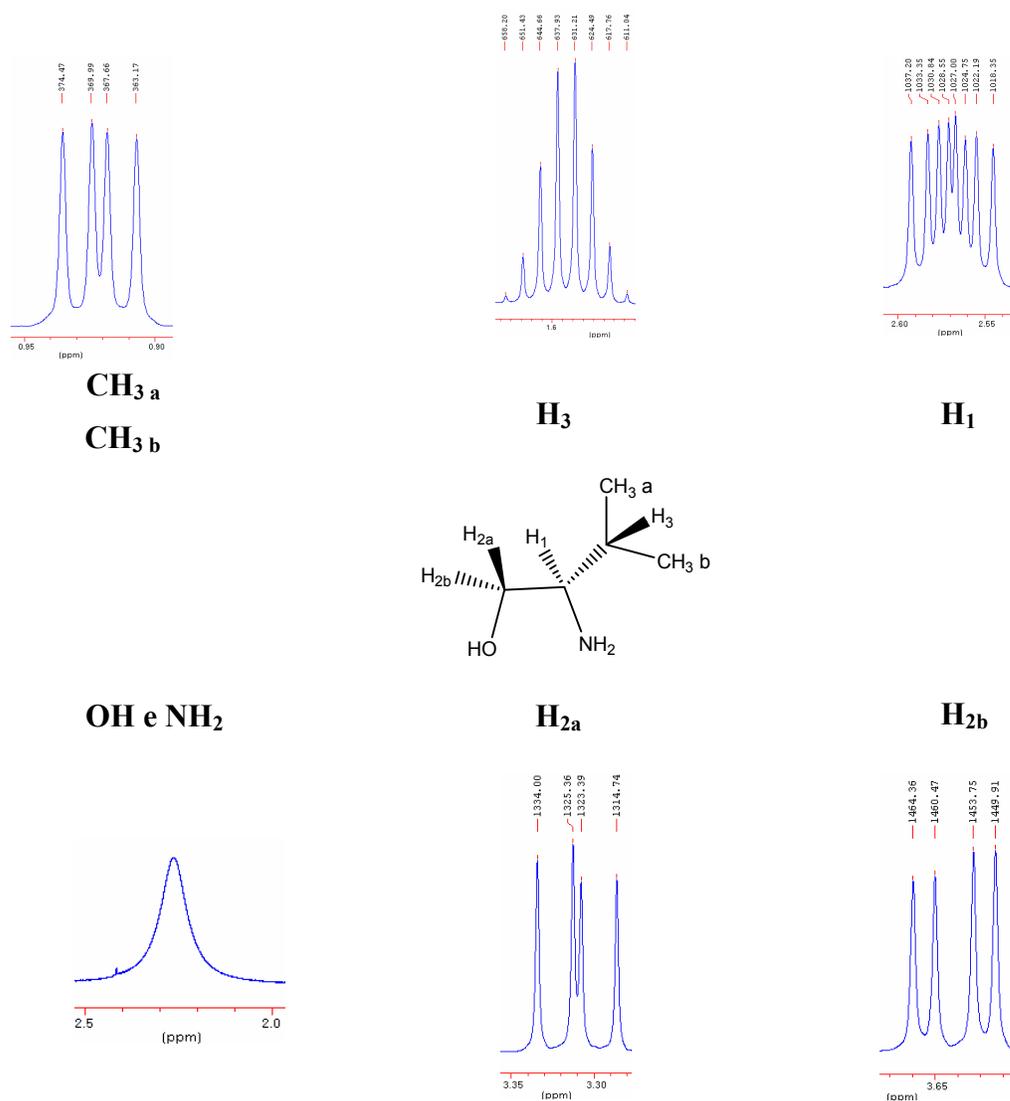
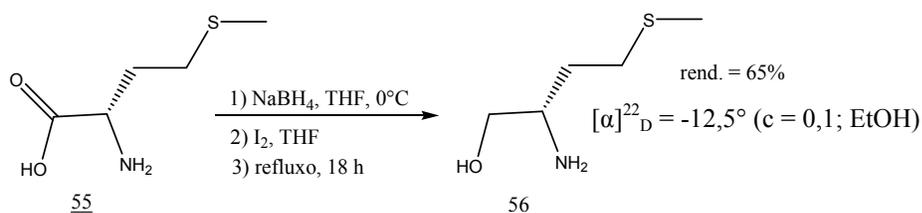


Figura 10 - Sinais de RMN ^1H do (S)-(+)-2-amino-3-metilbutan-1-ol, em CDCl_3 .

No espectro de ^{13}C , observam-se em δ 18,16 e δ 19,14 os sinais referentes aos carbonos das duas metilas; em δ 31,18 ppm os sinais respectivo ao carbono CH isopropílico; em δ 58,39 ppm nota-se o sinal relativo ao carbono da ligação CH-N; e em δ 64,47 ppm o sinal do carbono da ligação $\text{CH}_2\text{-O}$. O espectro completo do (S)-(+)-2-amino-3-metilbutan-1-ol esta apresentado no (Anexo-1).

3.2.2. (S)-(-)-2-amino-4-(tiometio)-butan-1-ol

A preparação do (S)-(-)-2-amino-4-(tiometil)butan-1-ol (Esquema 18) foi realizada conforme a metodologia empregada para o (S)-(+)-2-amino-3-metilbutan-1-ol. Na análise de ^1H RMN do (S)-(-)-2-amino-4-(tiometil)butan-1-ol (Figura 11) observou-se os sinais advindos dos hidrogênios carbinólicos $\text{H}_{7\text{a}}$ e $\text{H}_{7\text{b}}$ em δ 3,27 ppm com as constantes de acoplamento $J = 10,70$ Hz e de $J = 7,41$ Hz referente ao $\text{H}_{7\text{a}}$; e em 3,53 ppm tem-se um duplo dubleto relativo aos sinais do $\text{H}_{7\text{b}}$ com as constantes de acoplamento $J = 3,88$ Hz e geminal $J = 10,70$ ppm conforme Figura 11.



Esquema 18 – Redução do ácido-(S)-2-amino-4-(tiometil)butanóico.

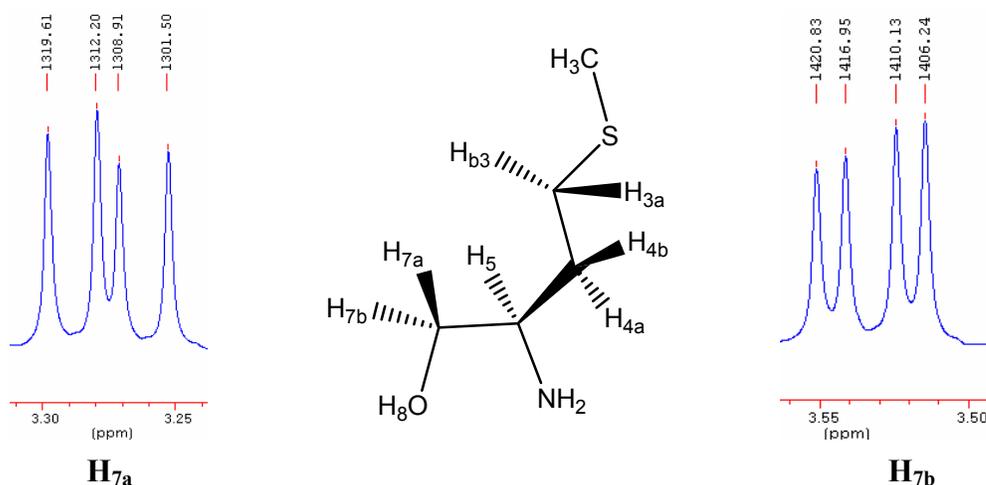
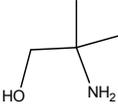
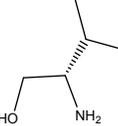
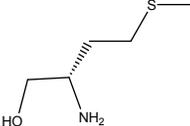


Figura 11 – Sinais de RMN ^1H do (S)-(-)-2-amino-4-tiometil-1-butanol

O espectro de ^{13}C em δ 66,26 ppm observa-se o sinal referente ao carbono carbinólico da ligação $-\text{CH}_2\text{OH}$; em δ 51,93 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $\text{CH}-\text{NH}_2$; o sinal em δ 33,19 ppm é referente ao carbono do grupo $-\text{CH}_2-$; em δ 30,97 ppm observa-se o sinal referente ao carbono da ligação $-\text{CH}_2-\text{S}-$; e em δ 15,45 ppm, observa-se o sinal referente ao carbono da metila $-\text{CH}_3$ (Anexo 2).

Até o momento dispomos dos aminoálcoois apresentados na Tabela 08:

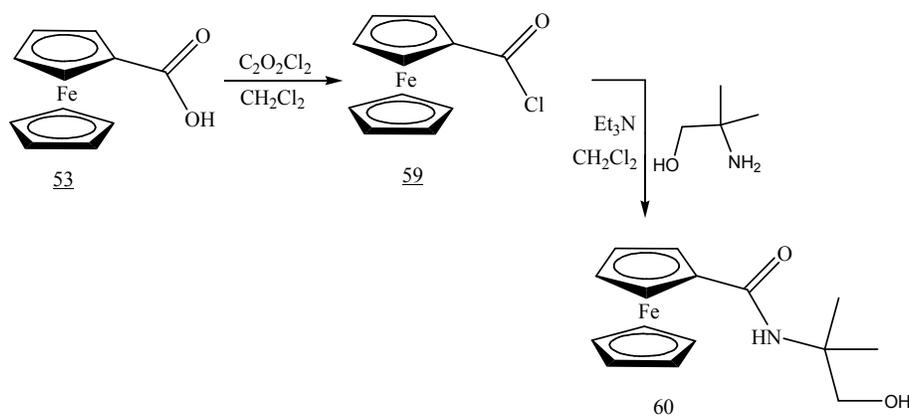
Tabela 08 – Aminoálcoois

Aminoálcool	Fonte de obtenção
 <p style="text-align: center;">58</p>	Comercial
 <p style="text-align: center;">54</p>	Redução
 <p style="text-align: center;">55</p>	Redução

3.3. Obtenção das β -hidroxi-amidas ferroceno e N,N-diisopropilferroceno-carboxiamida

Para a obtenção das β -hidroxi-amidas ferroceno utilizou-se os respectivos aminoálcoois (Tabela 08) e o ácido 1-ferrocenocarboxílico **53**.

A preparação da β -hidroxi-amida ferroceno ocorreu empregando o aminoálcool aquiral **58**, (Esquema 19, página 36).



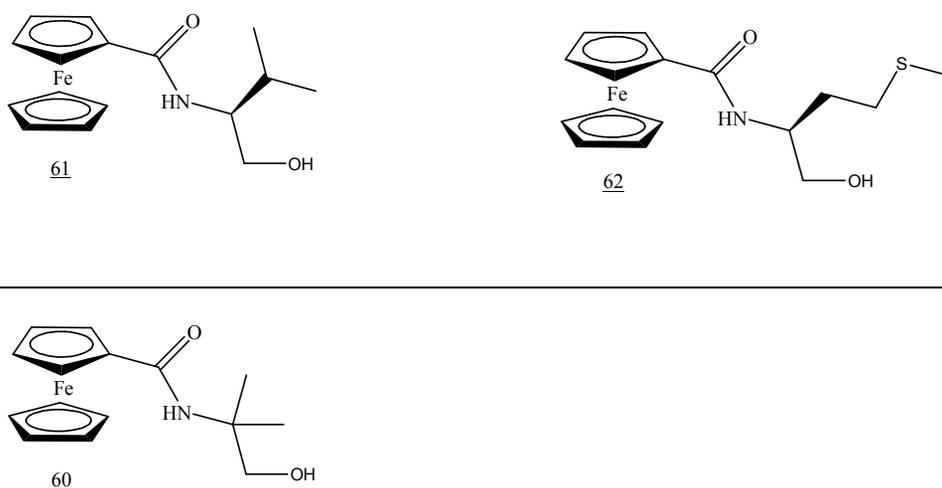
Esquema 19 – Síntese da amida **60**.

A adição de cloreto de oxalila ao composto **53** forneceu uma solução extremamente escura que foi levada posteriormente ao rota evaporador para retirar o excesso de cloreto de oxalila, gerando uma pasta escura. Esta pasta foi diluída novamente com DCM e então foi adicionado o amino álcool respectivo **58**, a reação ocorreu a temperatura ambiente.

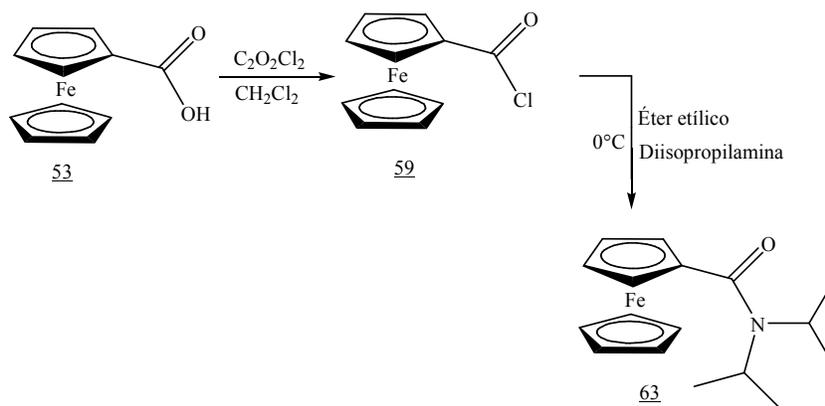
O composto **60** foi caracterizado por 1H RMN. Na região dos alifáticos verifica-se um singleto em 1,32 ppm referente a seis hidrogênios das metilas quimicamente equivalente, um singleto relativo a dois hidrogênios carbinólicos com deslocamento de 3,59 ppm. Os hidrogênios do anel ciclopentadienila não substituído apresenta um singleto referente a cinco hidrogênios com deslocamento químico de 4,15 ppm. Enquanto o anel ciclopentadienila mono-substituído acomoda quatro hidrogênios sendo eles responsáveis por dois mutipletos em 4,29 ppm e 4,56 ppm e o hidrogênio label do nitrogênio em 5,65 ppm (Anexo 03). O ^{13}C RMN apresentou oito tipos de carbonos responsáveis por oito sinais com deslocamento químico diferentes, As metilas apresentaram deslocamento de 25,04 ppm, o carbono quaternário com deslocamento de 56,34 ppm; o carbono carbinólico com deslocamento de 71,08 ppm, e o carbono carboxílico com deslocamento da amida apresentou um sinal em 171,48 ppm. O anel ciclopentadienila mono-substituído apresentou um carbono quaternário com deslocamento de 75,96 ppm, e os outros quatro carbonos (2 pares de carbonos não equivalente) são responsáveis pelos deslocamentos de 68,21 e 70,71 ppm, enquanto o anel ciclopentadienila não substituído possui cinco carbonos equivalentes com deslocamento de 69,83 ppm (Anexo 03).

O procedimento para gerar as demais β -hidroxi-amida ferroceno foi similar, os compostos **61** e **62** (Tabela 09) foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C (Anexo 04 e Anexo 05). Os espectros de ^{13}C RMN das amidas são de fácil análise e rápida interpretação.

Tabela 09 – β -hidroxi-amidas ferroceno



A síntese da N,N-diisopropil-ferrocenocarboxiamida **63** está apresentada no Esquema 20.

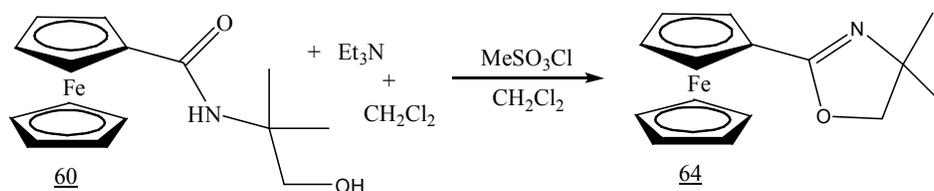


Esquema 20 – Síntese da N,N-diisopropil-ferrocenocarboxiamida **63**.

O composto **63** foi purificado através de uma simples filtração em sílica do tipo *flash*, obtendo-se cristais de coloração laranja com um rendimento de 55%. Sua caracterização ocorreu por RMN de ^1H e ^{13}C . (Anexo 09).

3.4. Obtenção das oxazolinilferrocenos

A ciclização do composto **60** foi realizada conforme apresentado no Esquema 21, sendo facilmente obtido a temperatura ambiente. O oxazolinilferroceno **64** possui coloração laranja e foi obtido em 73% de rendimento químico.



Esquema 21 – Síntese da oxazolinilferroceno **64**

Os demais oxazolinilferrocenos, estão apresentados na Tabela 10, e foram obtidos utilizando o mesmo procedimento experimental representado no Esquema 21.

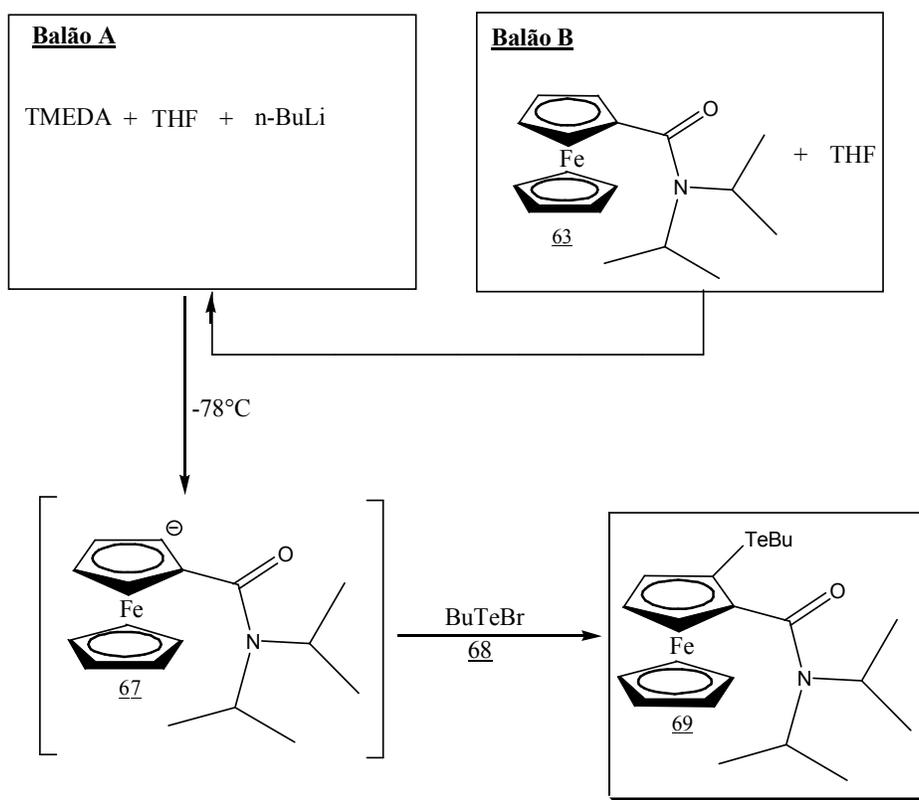
Tabela 10 – Oxazolinilferroceno

<p>64</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Composto caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (Anexo 6). • Rendimento químico 34%
<p>65</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Composto caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (Anexo 7). • Rendimento químico 89,0%
<p>66</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Composto caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C (Anexo 8). • Rendimento químico 72,0%

3.5. Preparação dos teluro oxazolinilferrocenos e teluro N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida.

Trabalhar com compostos de telúrio requer certos cuidados experimentais. É imprescindível a realização das reações em atmosfera inerte sem oxigênio, pois os respectivos ânions telurolato reagem rapidamente com o mínimo de oxigênio existente e formam os diteluretos (geralmente de alquila), que levam a diminuição do rendimento químico da reação. Para evitar problemas como este utilizamos uma linha composta de um frasco lavador com uma solução de ácido clorídrico diluído em amalgama de zinco/mercúrio e vanadato de amônio, que facilita a retirada de oxigênio do gás utilizado.

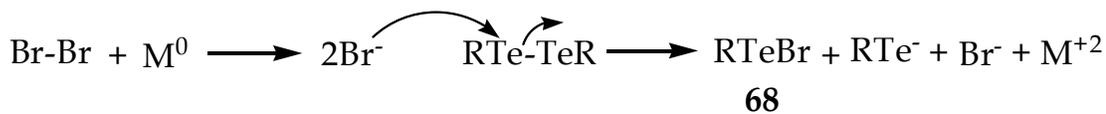
Os compostos contendo telúrio foram sintetizados conforme o Esquema 22.



Esquema 22 – Síntese da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida **69**.

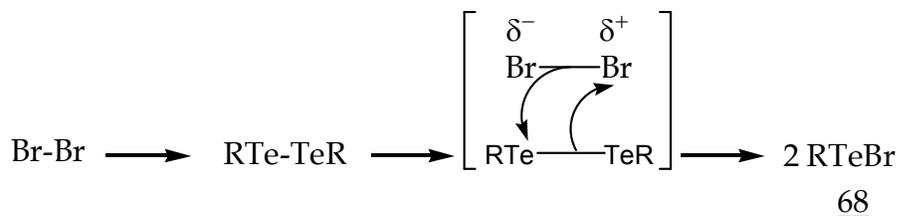
O composto **69** foi obtido em 80% de rendimento químico, as demais oxazolinilferrocenos foram obtidas utilizando o mesmo procedimento em bons rendimentos químicos (Tabela 11, página 40).

O procedimento para gerar o composto **68** requer alguns cuidados, como evitar a utilização de seringa com agulha hipodérmica na preparação da solução de bromo e benzeno, pois o contato do bromo com o metal da agulha reage reduzindo-o a brometo e levando a uma queda significativa no rendimento químico. Esta perda pode chegar a um equivalente do respectivo ditelureto, conforme apresentado no Esquema 23.



Esquema 23 – Formação de 1 equivalente de brometo de telurenila.

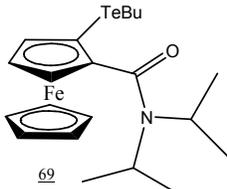
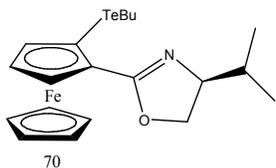
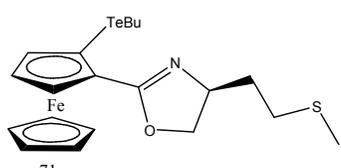
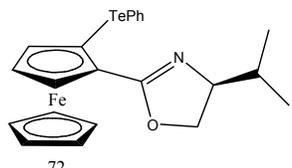
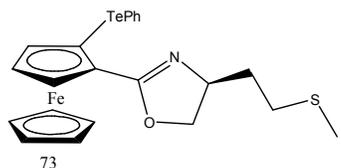
Este problema foi contornado utilizando pipeta de vidro para coletar o reagente durante a pesagem do bromo, depois de feita a solução com benzeno, esta foi transferida via cânula de teflon ao balão contendo a solução do respectivo ditelureto, formando assim dois equivalentes de brometo de telurenila (Esquema 24).



Esquema 24 – Proposta mecanística de formação de 2 equivalentes de brometo de telurenila

Os compostos teluro oxazolinilferrocenos e teluro N,N-diisopropilferroceno-carboxiamida estão apresentados na Tabela 11 (página 41).

Tabela 11 – Teluro oxazolinilferroceno e N,N-diisopropilferroceno-carboxiamida

 69	<ul style="list-style-type: none">• Composto caracterizado por RMN ^1H ^{13}C (Anexo 9).• Rendimento químico 87,0%
 70	<ul style="list-style-type: none">• Composto caracterizado por RMN ^1H ^{13}C (Anexo 10).• Rendimento químico 80,0%
 71	<ul style="list-style-type: none">• Composto caracterizado por RMN ^1H ^{13}C (Anexo 11).• Rendimento químico 83,4%• Composto com mistura diastereoisomérica
 72	<ul style="list-style-type: none">• Composto caracterizado por RMN ^1H ^{13}C (Anexo 12).• Rendimento químico 73,0%
 73	<ul style="list-style-type: none">• Composto caracterizado por RMN ^1H ^{13}C (Anexo 13).• Rendimento químico 69,1%• Composto com mistura diastereoisomérica

Alguns compostos de telúrio apresentam instabilidade quando mantido a temperatura ambiente, sendo necessário mantê-los sob refrigeração, entretanto os teluro oxazolinilferrocenos obtidos são extremamente estáveis não apresentaram decomposição a temperatura ambiente. Já a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida (**69**) não apresenta boa estabilidade quando mantida a temperatura ambiente, sendo necessário mantê-la sobre refrigeração.

Parte B

3.6. Estudo da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida em por Ressonância Magnética Nuclear.

Este estudo teve início com a otimização da temperatura, solventes e números de equivalentes do *Chiral Solvating Agent* (CSA) frente a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida utilizada em quantidades fixas de 10 mg em todos os experimentos. Os resultados obtidos na otimização das variáveis citadas acima estão apresentados a seguir:

3.6.1. Efeito da temperatura e número de equivalentes

Os estudos de RMN de ^{125}Te tiveram início com o composto racêmico (R,S) **69**, onde buscou-se otimizar a temperatura na qual seria possível observar a melhor separação dos sinais referente a cada enantiômero. O agente quiral de solvatação utilizado foi o (-)-mentol por estar disponível em grandes quantidades em nosso laboratório.

A influência da temperatura pode ser observada nos espectros de RMN de ^{125}Te apresentados na Figura 12:

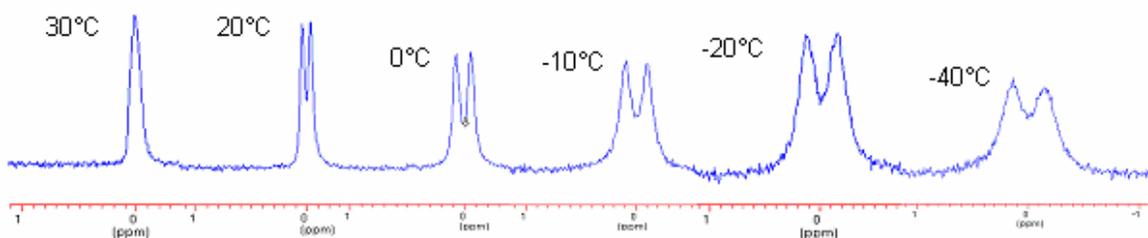


Figura 12 – Espectros de RMN de ^{125}Te em CDCl_3

Os espectros acima foram obtidos em solução de CDCl_3 em uma proporção de 1:1 do (-) mentol e N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida (**69**) racêmica. O espectro referente a 30°C apresentou um sinal largo indicando a coalescência dos diastereoisômeros, ou seja, acima de 30°C não é possível a separação dos

diastereoisômeros. Os dois sinais são perceptíveis a partir de 20°C onde inicia-se a separação, conforme a temperatura diminui os diastereoisômeros alcançam resoluções maiores, no entanto os sinais posteriores a -20°C tomam formas largas e tende a coalescerem da base em direção ao topo do sinal. Quando a temperatura de -50°C foi atingida os sinais ficaram com bastante ruídos, além da grande dificuldade para o ajuste da homogeneidade do campo magnético.

Visto que a possibilidade de conseguir-se uma boa resolução com o abaixamento da temperatura limitava-se a temperatura de 20°C, 0°C e -10°C passamos a trabalhar com utilização de variadas proporções (1eq., 2eq., 4eq., 6eq. e 9eq.) do (-)-mentol frente ao composto de telúrio nas duas melhores temperaturas (20°C a 0°C), desta forma tentou-se otimizar as proporções de (-)-mentol a serem utilizadas para uma boa resolução, conforme apresentado na Figura 13:

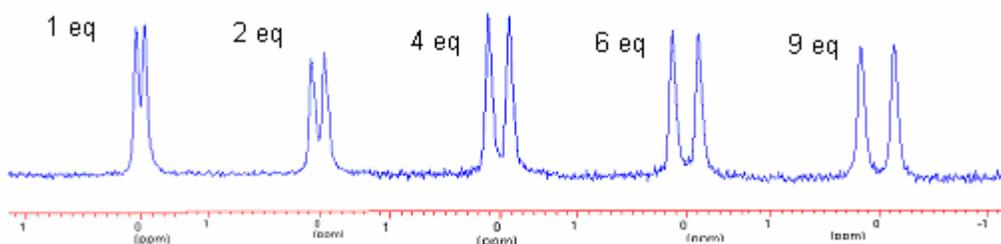


Figura 13 –Espectros com variadas proporções do (-)-mentol frente ao composto telurado em CDCl₃.

Conforme aumentava-se as proporções de (-)-mentol frente ao composto de telúrio maiores separações eram obtidas, ao atingir 9 equivalentes de (-)-mentol conseguiu-se uma ótima resolução para a (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida chegando a aproximadamente $\Delta\delta$ 0,3 ppm entre os sinais de RMN de ¹²⁵Te referente aos enantiômeros. Acima de 9 equivalentes a variação tornou-se bastante irrelevante.

Desta maneira chegou-se aos valores otimizados de 9 equivalentes do (-)-mentol para 1 equivalentes da (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida a 20°C. Mesmo assim passamos a utilizar 20 equivalentes do (-)-mentol para facilitar a operação de pesagem.

3.6.2. Efeito do solvente

Tendo otimizado duas variáveis importantes que são temperatura e número de equivalentes do (-)-mentol, procuramos o melhor solvente para o nosso sistema, desta forma passamos a utilizar solventes deuterados disponível no departamento de Química conforme Figura 14:

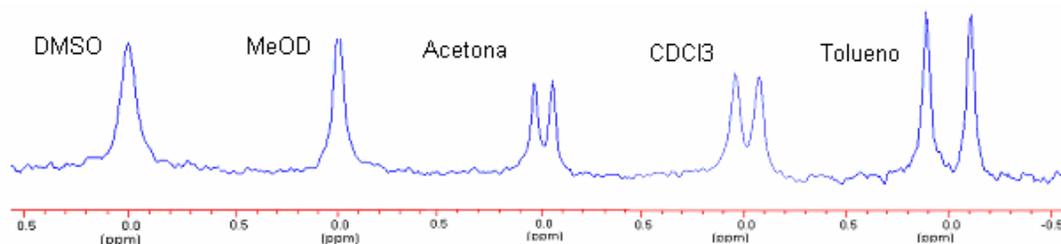


Figura 14 – Espectros variando solventes, a 20°C, utilizando 20 equivalentes de (-)-mentol.

Quando realizou-se o experimento utilizando acetona deuterada obteve-se uma resolução muito semelhante a que vinha sendo alcançada com clorofórmio deuterado, no entanto com a utilização de solventes mais polares como dimetilsulfóxido e metanol deuterado obteve-se a coalescência dos diastereoisômeros devido a uma provável ruptura na interação da (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida e (-)-mentol causada pelo solvente, conforme Figura 15:

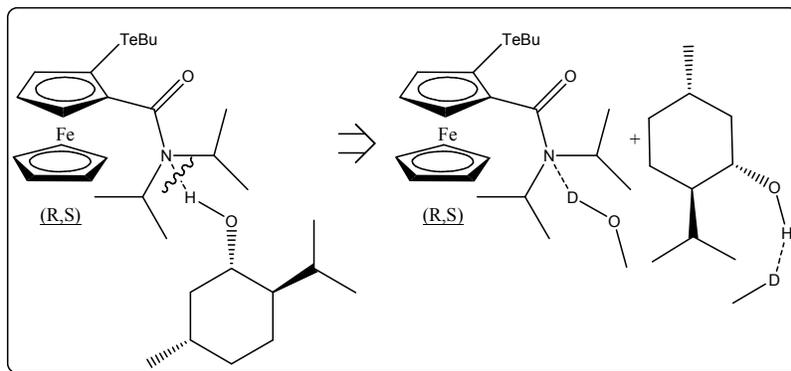


Figura 15 – Rompimento da interação (-)-mentol com composto **69** racêmico causada pelo metanol deuterado.

Quando utilizou-se tolueno deuterado houve uma grande separação dos diastereoisômeros, conforme apresentado na Figura 14, mesmo tendo obtido uma excelente resolução estávamos limitados aos solventes deuterados e não dispúnhamos

de muito tolueno deuterado. Assim sendo, fez-se um teste tentando ajustar o campo magnético do equipamento de RMN com um capilar contendo difenilditelureto (referência 422 ppm) em CDCl_3 . O teste foi realizado com sucesso, conforme Figura 16:

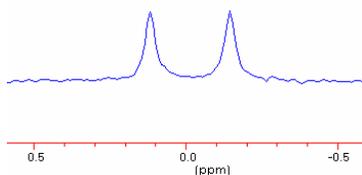


Figura 16 – RMN de ^{125}Te , utilizando C_7H_8 , utilizando como referência externa difenilditelureto em CDCl_3 .

Mesmo com uma relevante separação dos diastereoisômeros, da (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida em C_7H_8 , alguns experimentos posteriores foram realizados em CDCl_3 .

3.6.3. Utilização de outros substratos ou funções

Alguns substratos enantiomericamente puros disponíveis em nosso laboratório foram testados e os resultados estão apresentados na Figura 17 (página 46).

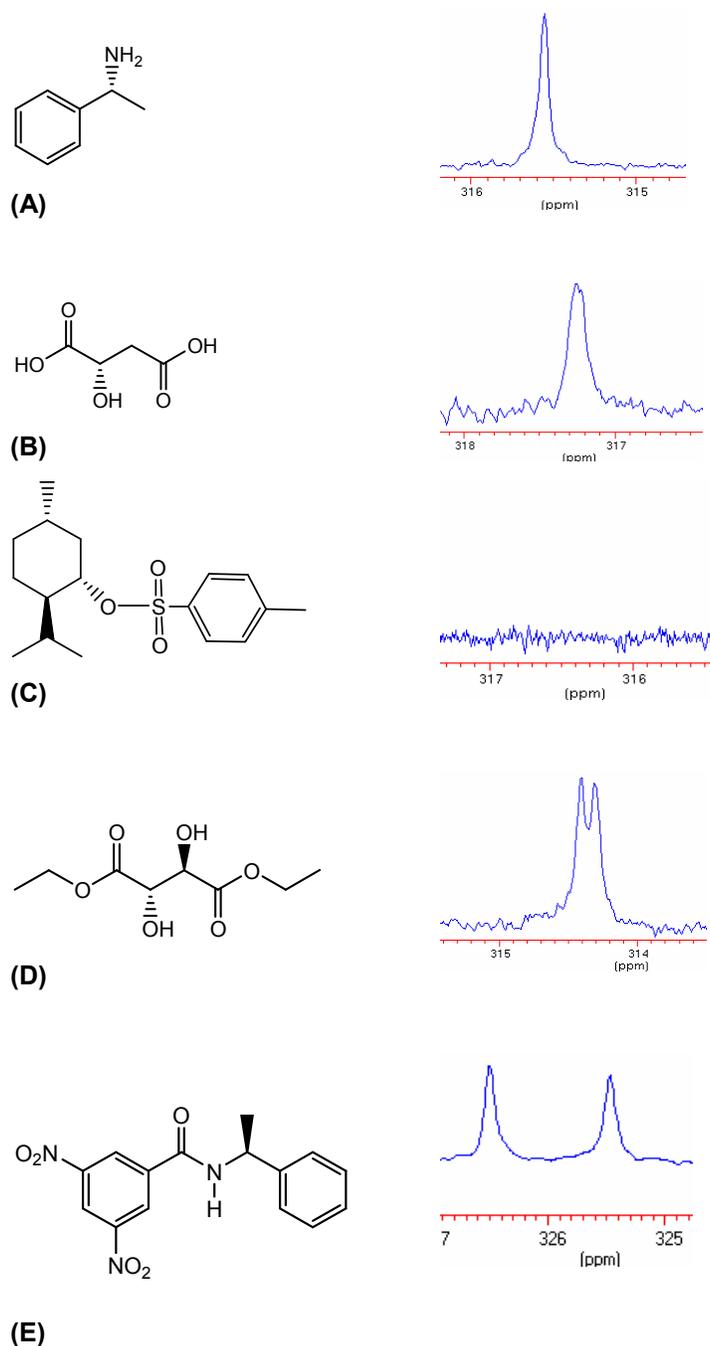


Figura 17 – Espectros de ^{125}Te em CDCl_3 , utilizando 20 eq de diferentes substratos.

Dentre algumas moléculas utilizadas na análise ^{125}Te (Figura 17A-E) apenas os substratos D e E desempenharam o papel de CSAs,⁶³ enquanto, os substratos A, B e C não apresentaram este papel.

A (+)- α -metilbenzilamina (Figura 17A) utilizada foi resolvida com (+)-ácido tartárico, e a análise polarimétrica forneceu um excesso de 17% e.e. (desvio óptico apresentado de $[\alpha]_{\text{D}} = -21^\circ$, enquanto que na literatura⁹⁴ apresenta-se um valor de

$[\alpha]_D = -31^\circ$), este pequeno excesso enantiomérico não foi suficientemente capaz de resolver os enantiômeros. O (-)-ácido málico (Figura 17B) também não apresentou nenhum tipo de resolução frente a (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida.

O (-)-mentol sulfonado (Figura 17C) não apresentou nenhum sinal no espectro de ^{125}Te RMN, provavelmente houve a hidrólise parcial do produto levando a formação de ácido p-toluenosulfônico (p-TSA), que possivelmente decompôs o composto orgânico de telúrio, o qual é extremamente sensível em meios ácidos.

O composto E (Figura 17) foi o que apresentou a melhor enantiodiferenciação, chegando a uma $\Delta\delta$ de 1 ppm, aproximadamente, a uma temperatura de 20°C .

3.6.4. Estudo utilizando agentes quirais de solvatação (CSA) em análise de ^{125}Te RMN.

Inicialmente considerou-se que tal separação dos sinais de ^{125}Te advinha dos complexos diastereoisoméricos formados pela interação da (+/-)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida com o composto orgânico (mentol), conforme apresentado abaixo (Figura 18):

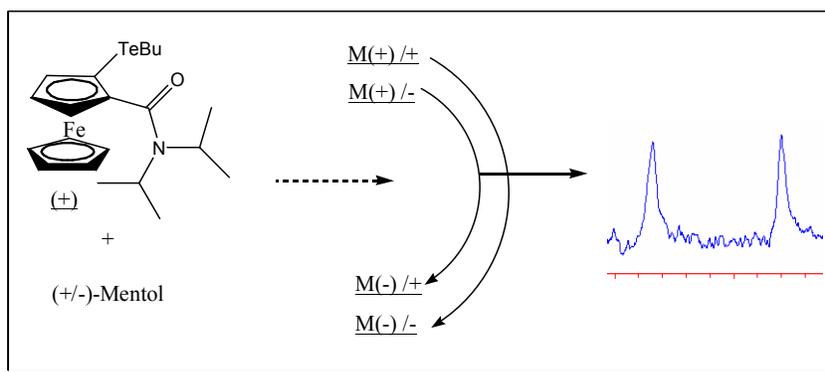


Figura 18 – Interação (+/-)-Mentol com (+)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida.

Em uma primeira tentativa, utilizou-se o (-/+)-mentol com a (+/-)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida, porém foi verificado somente um sinal de RMN de ^{125}Te . Diante este resultado testou-se o mesmo experimento com (+/-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metilbenzilamina, o que levou também a um único sinal de ^{125}Te (Figura 19, página 48).

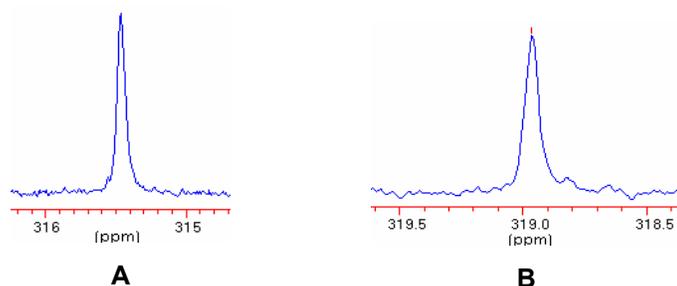


Figura 19 – Espectros de ^{125}Te da (A = mentol racêmico) e (B = N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina racêmica).

Frente a estes resultados a proposta anterior de formação de diastereoisômero foi descartada. Mesmo com a utilização do composto **69** enantiomericamente puro juntamente com a mistura racêmica do (+/-)-mentol, apenas um sinal de ^{125}Te era observado (Figura 20).

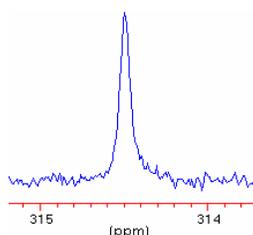


Figura 20 – Espectros de ^{125}Te do racêmato do mentol com o composto **69** enantiomericamente puro.

Durante estes experimentos foram verificados que a variação na concentração do substrato orgânico, mesmo quando a proporção entre os enantiômeros era mantida, levava a variação no deslocamento químico dos sinais de RMN de ^{125}Te . A partir destas conclusões passou-se a realizar todos os experimentos com o máximo controle da temperatura e concentração final das soluções analisadas.

No momento que percebemos a possibilidade do sinal de ^{125}Te RMN de cada enantiômero separadamente estar respondendo linearmente ao excesso enantiomérico dos substratos, algo muito similar à resposta de um polarímetro (lembrando que a similaridade se dá no deslocamento da escala segundo a resposta de cada enantiômero, por exemplo: No sentido anti-horário ou sentido horário, não efetivamente no princípio físico) nos deixou muito eufóricos.

Tal proposta começou a tomar corpo devido a síntese da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida enantiomericamente enriquecida, que foi obtida

durante a utilização da (-)-esparteína não totalmente pura. Quando a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida foi submetida a análises sob total controle de temperatura e concentração com o (+); (-) e (+/-)-mentol pode-se verificar que o comportamento do sinal de ^{125}Te RMN equivale realmente a medida obtida num polarímetro, conforme apresentado na Figura 21.

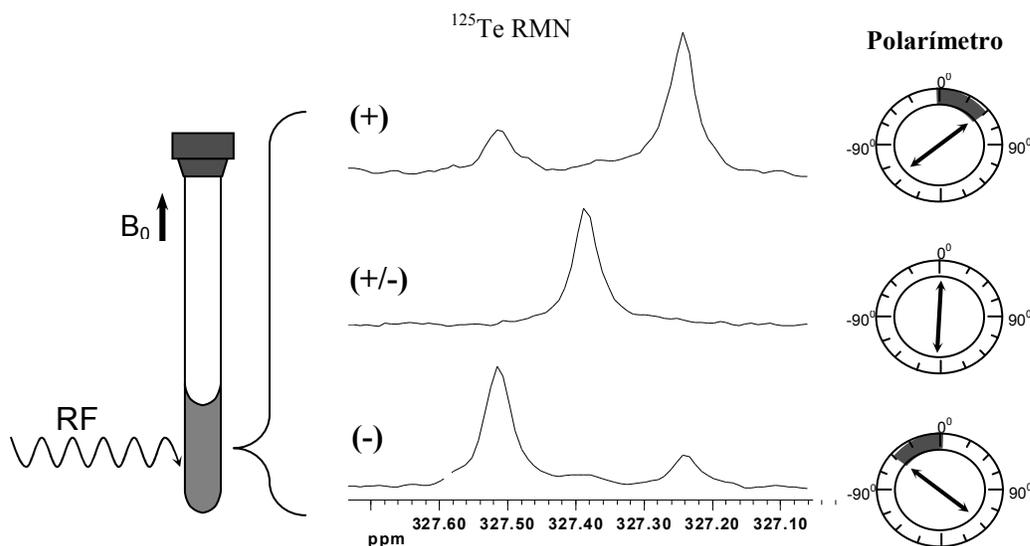


Figura 21 – Espectros de ^{125}Te de proporções entre o (+); (-) e (+/-)-mentol com o composto **69** enantiomericamente enriquecido.

Com a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida enantiomericamente enriquecida numa proporção de 70:30, foi possível gerar uma curva de calibração. Para isto o menor sinal (isômero em menor proporção) foi definido como sendo o zero do espectro, desta forma o sinal equivalente a 100% do (+)-mentol teve um deslocamento químico de $-33,27$ Hz (Figura 22, página 50) sendo uma das extremidades da curva de calibração, no momento em que racemizou o mentol seu valor foi definido como zero, e por fim o valor para 100% do (-)-mentol inverteu, passando do lado direito para o lado esquerdo com um deslocamento de $+34,42$ Hz e equivalendo ao outro extremo da curva de calibração. Os pontos intermediários seguiram as mesmas relações que podem ser visualizadas na Figura 22 (página 50).

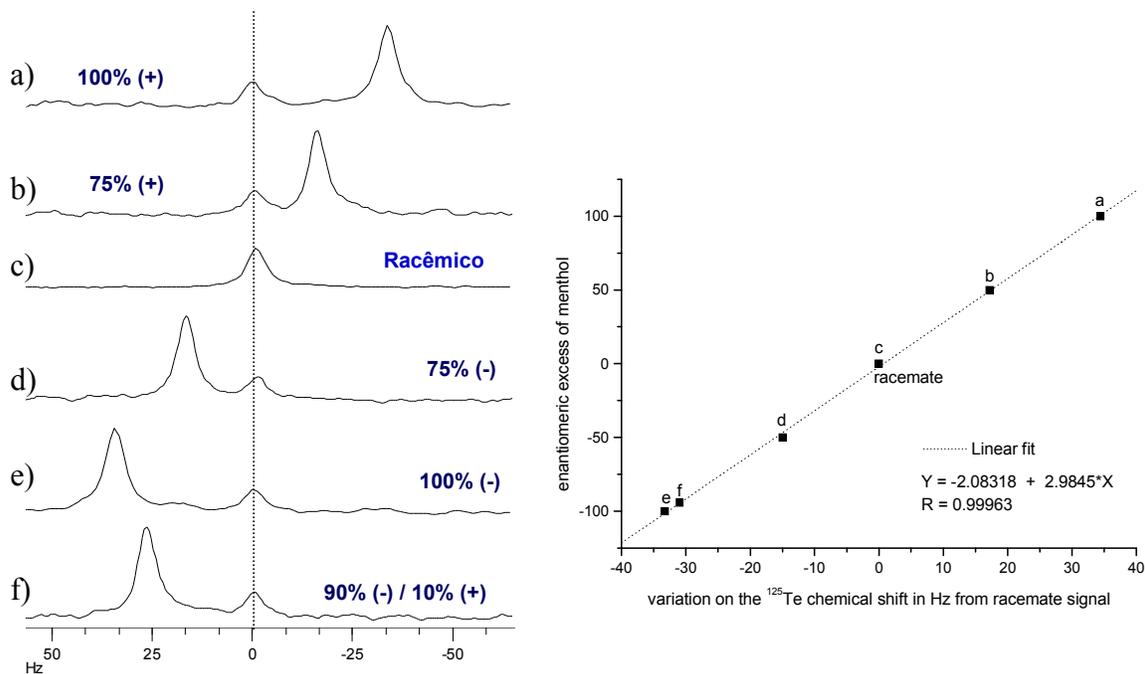


Figura 22 – Curva de calibração dos espectros de ^{125}Te RMN utilizando mentol

Observando o gráfico gerado a partir da curva de calibração (Figura 22), pode-se perceber que a linearidade de ($R^2=0,99963$) é significativa, ressaltando que a resolução entre os enantiômeros é aproximadamente 0,3 ppm. O espectro “f” é referente a um ponto de proporção aleatória entre o (-)-mentol e o (+)-mentol, que foi criado para verificar a viabilidade na utilização da equação da reta. Ao incluir o deslocamento químico na equação da reta obteve-se um excesso enantiomérico de 90:10 [(-)-mentol : (+)-mentol], mostrando a viabilidade do método.

Para validar os dados obtidos com a molécula de mentol fez-se o mesmo trabalho com outra molécula orgânica (R/S)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metilbenzilamina que passou a ser utilizada com agente de solvatação quiral (CSA) no lugar do mentol. Com todos os dados otimizados para a molécula de mentol esperava-se apenas repetir os experimentos com o novo composto, mas esta possibilidade não se fez verdade, pois encontrou-se dificuldades com a solubilidade da (+) e (-)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metilbenzilamina, enquanto o enantiômero (-) fez-se solúvel em clorofórmio deuterado o enantiômero (+) foi insolúvel, depois de vários testes, a solubilidade tornou-se possível em diclorometano. O solvente utilizado para o estudo com a (-/+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metilbenzilamina foi portanto diclorometano não deuterado.

Com o solvente definido iniciou-se a aquisição de experimento de RMN de ^{125}Te , sendo que temperatura menores que 24°C a N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina precipitava dentro do tubo de RMN fazendo com que a concentração antes semelhante entre os cinco tubos para a construção da curva de calibração fosse alterada, desta forma os sinais de telúrio deslocava-se caoticamente dentro da escala do espectro de RMN de ^{125}Te .

A temperatura utilizada foi de 24°C onde a molécula N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina não precipitava e mantinha-se integra a concentração contida nos tubos de RMN, assim foi possível construir a curva de calibração, agora com a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida enantiomericamente pura (Figura 23)

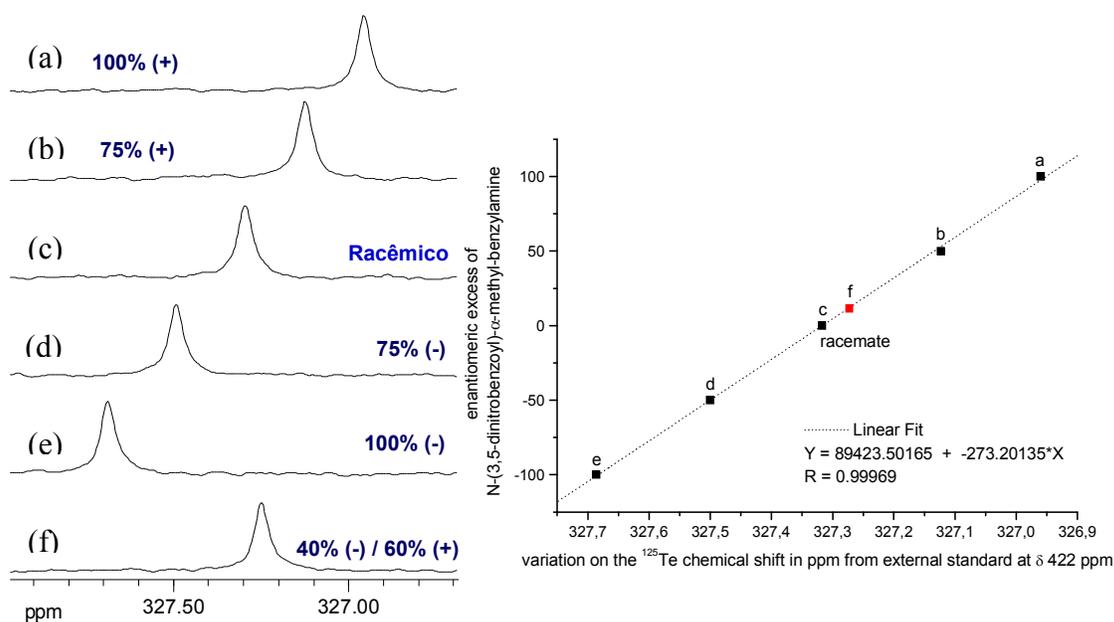


Figura 23 – Curva de calibração dos espectros de ^{125}Te para N-(3,5-dinitrobenzoi)- α - metilbenzilamina.

O análise empregado à N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina e a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida opticamente pura faz-se necessário a utilização de um padrão externo (difenilditelureto com deslocamento químico de 422 ppm) para zerar o espectro de telúrio, porém quando utilizou uma leve mistura enantiomérica da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida como apresentada na Figura 22 (página 50) não se fez necessário a utilização do padrão externo (difenilditelureto), pois pode-se zerar o espectro pelo enantiômero em menor proporção.

O valor do excesso enantiomérico obtido referente ao ponto “f” foi exatamente 20% em proporções de [60% (+) e 40% (-)] da (-)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina. A equação da reta apresentou uma linearidade de ($R^2=0,99969$).

3.6.5. Estudo com as teluro-oxazolinilferrocenos

O composto quiral **70** havia sido anteriormente submetida ao estudo de enantiodiferenciação. Naquele momento, esperava-se que quando a mistura racêmica do mentol juntamente com o teluro oxazoliiferroceno quiral **70** fosse analisada, seria possível verificar dois sinais de ^{125}Te para qualquer relação enantiomérica do substrato orgânico e a diferença a ser observada estaria nos deslocamentos químicos. Com o intuito de se confirmar tal proposta, uma solução mãe do composto **70** foi preparada com uma concentração conhecida e pesou em três tubos de RMN 20 eq. de mentol com diferentes proporções entre o (+)-mentol, (+)/(-) e (-)-mentol como apresentado na Figura 24. Os espectros de ^{125}Te RMN se mostraram coerentes com a proposta postulada anteriormente, onde os enantiômero do (CSA) no caso (-)-mentol puro desloca o sinal de ^{125}Te RMN para altas freqüências, enquanto o (+)-mentol puro para baixas freqüências e o racemato fica entre os dois sinais dos enantiômeros puros. Ressaltando que os espectros adquiridos sempre continham dentro do tubo de RMN um capilar de referência externa (difenilditelureto 422 ppm).

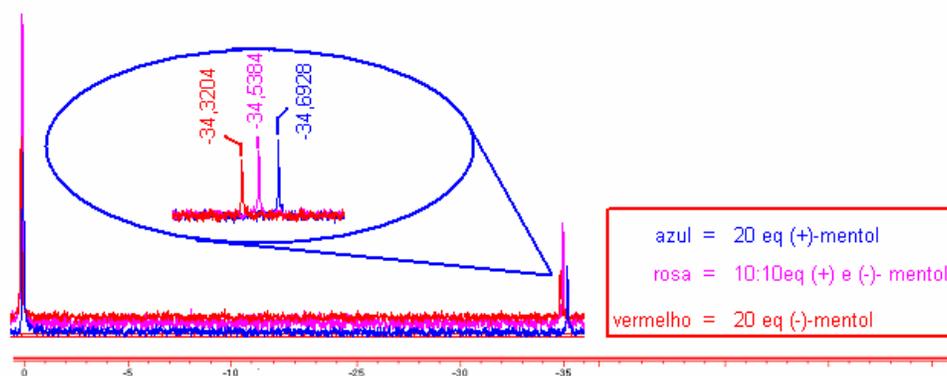


Figura 24 – Oxazolina **70** interagindo diferentemente com os enantiômeros do mentol, em tolueno não deuterado.

Um problema ao tentar gerar pontos para uma curva de calibração com o mentol e o composto **70** é que o intervalo entre os sinais com 20 eq do (+) e (-)-mentol é menor

que 0,2 ppm, assim qualquer variação na concentração, devido a erros de pesagem, faz com que o sinal, saia deste intervalo. Uma solução seria a tentativa de síntese de um composto que proporcionasse uma maior resolução entre os 100% de equivalente dos agentes de solvatação quirais. Tentou-se utilizar a N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina que proporcionou uma ótima resolução (aproximadamente 1 ppm) na análise com o composto **69**, mas perante a teluro oxazolinilferrocenos não ocorreu nenhum tipo de interação que proporcionasse alguma enantiodiferenciação entre os 100% de cada enantiômero da N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina, ou seja, os diferentes enantiômeros apresentavam o mesmo deslocamento químico.

3.6.6. Justificativa para a não resolução do racemato dos agentes de solvatação quirais frente a teluro (oxazolinilferroceno ou a N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida).

Segundo a literatura⁹⁵ pode estar ocorrendo no espectro de ^{125}Te RMN relativo a solução (N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida ou teluro oxazolinilferroceno com (+/-)-mentol), uma “troca muito rápida” entre os enantiômeros e o composto de telúrio, onde a razão de troca é superior a variação da frequência (ou diferença do deslocamento químico) do mentol e da N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida ou teluro oxazolinilferroceno ($R_{\text{troca}} \gg \Delta_{\text{mentol, N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida}}$). Com a troca rápida é possível observar apenas um sinal no espectro de RMN de ^{125}Te o qual representaria a média dos deslocamentos entre a população A e a população B ($\delta_{\text{observado}} = P_A \delta_A + P_B \delta_B$), onde P_A, P_B representa a fração populacional no estado A ou estado B.

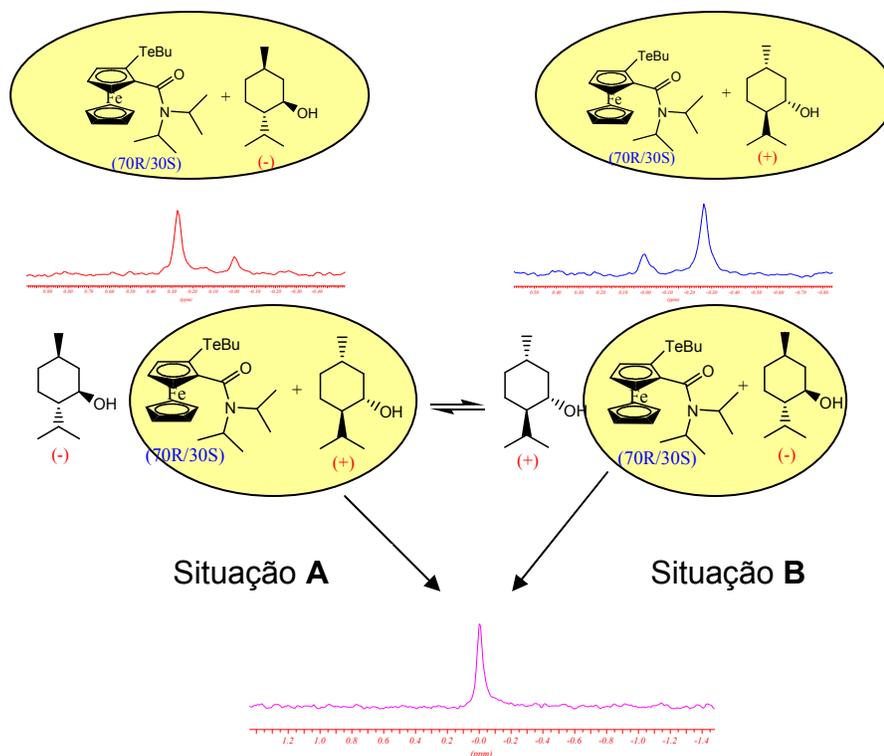


Figura 25 – Equilíbrio rápido entre (-)-(+)-mentol e composto **69** em CDCl₃

Para confirmação desta proposta utilizou temperaturas menores que -20°C , porém o mentol precipitava dentro do tubo tornando impossível verificar a separação dos enantiômeros devido a diminuição da constante de equilíbrio entre a situação A e B, (Figura 25).

4. Conclusão

Para iniciarmos o estudo de enantiodiferenciação via Ressonância Magnética Nuclear, foi realizada inicialmente a síntese dos compostos de ferroceno, sendo eles a N,N-diisopropil-2-butilteluro-ferroceno-carboxiamida e as teluro oxazolinilferroceno para utilização das mesmas como probes de telúrio. Nesta primeira parte do trabalho obteve-se as teluro oxazolinilferrocenos **69-73** em altos rendimentos químicos, sendo estas ainda não descritas na literatura.

Os teluro oxazolinilferroceno inéditos apresentaram nos estudos de RMN grande potencial como *probes*, limitando-se a algumas moléculas testadas até o momento, como por exemplo, (-)-ácido málico, (+)- α -metilbenzilamina e o (-)-mentol sulfonado. Por outro lado a teluro oxazolinilferroceno **70** apresenta rápida resposta, devido à razoável receptividade intrínseca do átomo de telúrio.

O estudo metodológico realizado via Ressonância Magnética Nuclear possibilitou resultados até então inéditos na literatura, onde o sinal de telúrio 125 responde linearmente ao excesso enantiomérico da mistura analisada, possibilitando assim, a construção de uma curva de calibração que fornece o valor correto do excesso enantiomérico da solução analisada. Até então, o único tipo de análise conhecida para calcular o excesso enantiomérico em uma mistura, sem a obtenção de sinais distintos para cada enantiômero, é a análise polarimétrica.

Esta nova metodologia poderá ser bastante útil na análise de misturas complexas. Tendo em vista que a análise polarimétrica só funciona com compostos puros e os outros métodos conhecidos (cromatografia e RMN de ^1H) podem não funcionar devido a superposição dos sinais a serem analisados com os demais sinais inerente da amostra.

5. Parte Experimental

Generalidades

As análises de RMN de ^1H a 400 MHz e RMN de ^{13}C a 100 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] Avance 400 (DQ-UFPR); RMN de ^1H a 200 MHz e RMN de ^{13}C a 50 MHz foram realizadas em um espectrômetro BRUKER[®] AC 200 (DQ-UFPR).

Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em ppm, tendo como referência interna TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). Para indicar a multiplicidade dos sinais, foram adotados as seguintes abreviações: s (singleto), d (dubleto), t (tripleto), q (quarteto), quint (quintupletto), sext (sextupletto), hept (heptupletto), oct (octupletto), m (multipletto), dd (duplo dubletto), ddd (duplo duplo dubletto).

Nas separações e purificações realizadas por cromatografia em coluna, utilizou-se sílica gel 60 com 70-230 mesh (Merck).

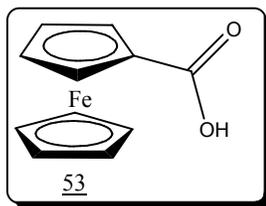
As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas empregando-se placas de vidro 2,5 cm x 5 cm recobertas com sílica gel 60 G (Merck), reveladas com iodo molecular ou utilizando-se um atomizador contendo uma solução de 1 g de vanilina, 1 mL de ácido sulfúrico concentrado e 100 mL de etanol. Também foram utilizadas cromatoplasas de alumínio recobertas com sílica gel contendo indicador de fluorescência, com leituras realizadas em câmara de ultra-violeta equipada de lâmpada UV emitindo em 254 nm.

Para concentrar as soluções orgânicas, os solventes foram removidos em evaporadores rotatórios (Büchi[®]), operando à pressão reduzida (20-30 mmHg).

Todos os solventes usados nas reações foram tratados de acordo com a literatura⁹⁶ e os solventes utilizados nas separações e purificações foram de grau técnico, tendo sido destilados antes do seu uso.

Os procedimentos experimentais relatados referem-se aos melhores resultados obtidos.

5.1. Preparação de ácido 1-ferrocenocarboxílico



Reagentes:

- . ferroceno (PM = 185 , 10 mmol, 1,85 g.
- . t-BuLi (solução 0,522 M em pentano), 20 mmol, 38,3 mL
- . CO₂ em excesso

Procedimento:

1. Em um balão 2 bocas de 250 mL, sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu-se o ferroceno em THF (50 mL) e resfriou a solução com um banho de gelo.
2. Adicionou-se lentamente a solução de t-BuLi e agitou por 45 min. a 0°C.
3. Resfriou-se a mistura reacional a -78°C e borbulhou CO₂ seco por 30 min.
4. A mistura reacional foi aquecida a ta. e tratada com 200 mL de H₂O.
5. Em um funil de separação lavou-se a solução aquosa com éter etílico (3X 100 mL) e separou as fases.
6. Acidificou-se a fase aquosa com HCl (2 M) até atingir pH 5. Observou-se a formação de um precipitado laranja (ácido ferrocenocarboxílico).
7. O precipitado foi filtrado em um funil de Buchner e seco sob vácuo. O sólido obtido contém ácido ferrocenocarboxílico.

5.2. Preparação de aminoálcoois

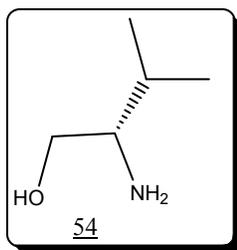
Reagentes:

- . Aminoácido 76 mmol (PM = 117,14) 8,90 g.
- . NaBH₄, 183 mmol, 6,96g
- . I₂ (PM = 253,8), 76 mmol, 19,30 g

Procedimento:

1. Em um balão 2 bocas de 1 L, sob atmosfera de nitrogênio, dissolveu o aminoálcool e o NaBH₄ em THF (200 mL) e resfriou a solução com um banho de gelo.
2. Adicionou-se lentamente a solução de I₂ em THF (cuidado!!! Grande liberação de H₂).
3. Aqueceu a mistura reacional a ta. e deixe a solução sob refluxo por 24 horas..
4. A mistura reacional foi aquecida a ta.
5. Levou-se a solução ao rotaevaporador, formando-se uma pasta.
6. Esta pasta foi diluída com 150 mL da solução a 20% de KOH, e agitou-a por 4 horas
7. Extraíu-se a fase orgânica com (3X150mL) de diclorometano
8. Os extratos orgânicos foram secos com NaSO₄ anidro e concentrado no rotaevaporador.
9. O óleo formado foi destilado a pressão reduzida (pe 75°C a 1,0X10⁻³ mmHg).

5.2.1. (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol



Rendimento 94%

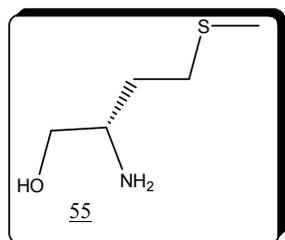
C₅H₁₃NO
P.M. 113,16
Óleo incolor

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 0,90 (d, 3H; $J= 4,48$ Hz); 0,93 (d, 3H; $J= 4,48$ Hz); 1,58 (oct, 1H, $J= 6,72$ Hz); 2,25 (s, 2H); 2,60 (ddd, 1H; $J= 3,84$ Hz; $J= 6,72$ Hz; $J= 8,60$ Hz); 3,30 (dd, 1H; $J= 10,61$ Hz; $J= 8,60$ Hz); 3,64 (dd, 1H; $J= 10,61$ Hz ; $J= 3,84$ Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 18,3; 19,2; 31,3; 58,3; 64,6.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = + 17^\circ$ (c = 0,10; EtOH)

5.2.2. (S)-2-amino-4-(metiltio)butan-1-ol



Rendimento 65%

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NOS}$

P.M. 135,22

Óleo incolor

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 1,50-1,60 (m, 1H); 1,69-1,77 (m, 1H); 2,11 (s, 3H); 2,52-2,65(m, 2H); 2,94-3,00 (m, 1H); 3,32 (dd, 1H, $J= 10,70$ Hz e $J= 7,41$); 3,58 (dd, 1H, $J= 4,89$ Hz e $J= 10,70$ Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 66,2; 51,7; 33,1; 30,8; 15,4.

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = - 12,5^\circ$ (c = 0,10; EtOH)

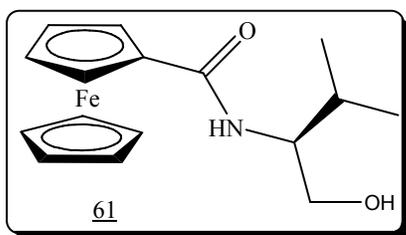
5.3. Preparação de β -hidroxi-amidas ferroceno

Reagentes:

- . Ácido 1-ferrocenocarboxílico (PM = 230,60), 7,47 mmol, 1,725 g.
- . Cloreto de oxalila (PM = 126,93), 8,19 mmol, 0,705 mL.
- . Aminoálcool, 7,5 mmol.
- . Et₃N (PM = 101,0), 11,34 mmol, 1,57mL.

Procedimento:

1. Em um balão de 250 mL, com um adaptador conectado a linha de nitrogênio e um septo, preparou-se uma solução do ácido em diclorometano seco (75 mL)
2. Adicionou-se lentamente C₂O₂Cl₂ com uma seringa, a solução mudou sua coloração de laranja para preto, agitou-se a solução por 10 minutos.
3. A solução foi levada ao rotaevaporador para retirar o excesso de C₂O₂Cl₂.
4. Dissolveu-se o sólido obtido em diclorometano seco (40mL)
5. Em um balão de 250 mL, com um adaptador conectado a linha de nitrogênio e um septo, preparou-se uma solução do aminoálcool com Et₃N em diclorometano seco (150 mL)
6. Adicionou-se esta solução em aproximadamente 30 minutos, a solução ficou em agitação por 12 horas
7. Adicionou-se diclorometano (50 mL) e extraiu com água (3X50mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e levada ao rotaevaporador.
8. Purificou-se em coluna cromatográfica sílica gel (diclorometano/acetato de etila 1:1).



Rendimento 84%

$C_{16}H_{21}FeNO_2$

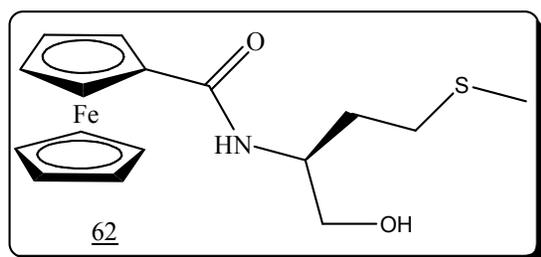
P.M. 315,19

Sólido Laranja

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 0,95 (d, 3H; J= 6,80 Hz); 0,98 (d, 3H; J= 6,8 Hz); 1,93 (oct, 1H, J= 6,8 Hz); 3,35-3,52 (m, 1H); 3,62-3,74 (m, 1H); 3,75-3,89 (m, 1H); 4,14 (s, 5H); 4,23-4,32 (m, 2H); 4,58-4,71 (m, 2H); 6,00-6,11 (m, 1H);

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 18,9; 19,6; 28,9; 56,9; 63,9; 67,8; 68,3; 69,7; 70,4; 70,4; 75,8; 171,3.

$[\alpha]_D^{22} = -8^\circ$ (c = 0,1; EtOH)



Rendimento: 76%

$C_{16}H_{21}FeNO_2S$

P.M. 347,06

Sólido Laranja

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 1,78-1,96 (m, 2H); 2,06 (s, 3H); 2,55 (t, 2H, J= 7,4 Hz); 3,59-3,71 (m, 2H); 3,72-3,81 (m, 1H); 4,13 (s, 5H); 4,24-4,29 (m, 2H); 4,62-4,67 (m, 2H); 6,41 (d, 1H, J= 8,19 Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 15,5; 30,3; 30,8; 51,1; 65,0; 68,1; 68,2; 69,7; 70,5; 75,4; 171,3.

$[\alpha]_D^{22} = +22^\circ$ (c = 0,11; EtOH)

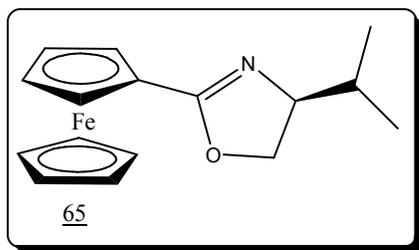
5.4. Preparação de oxazolinilferroceno

Reagentes:

- . Ácido 1-ferrocenocarboxílico (PM = 230,60), 75 mmol, 17,295 g.
- . $C_2O_2Cl_2$ (PM = 126,93), 8,19 mmol, 9,52 g
- . Dimetilformamida (PM = 73,10), 6 mmol, 0,44 g.
- . Diisopropilamina (PM = 101,19), 75 mmol, 7,57mL.

Procedimento:

1. Em um balão de 250 mL, com um adaptador conectado a linha de nitrogênio e um septo, preparou uma solução da β -hidroxi-amidas ferroceno mais Et_3N em diclorometano seco (141,2 mL) a $0^\circ C$
2. Adicionou-se a solução de $MeSO_3Cl$ em diclorometano seco (141,2 mL) por 30 minutos
3. A solução resultantes foi agitada a $0^\circ C$ por 1 hora e a t. a. por 2 horas.
4. Adicionou-se diclorometano (50 mL) e lavou com água (2 X 120 mL) e solução de NaCl (120 mL).
5. A fase orgânica foi removida no rotaevaporador resultando em um sólido de cor laranja.
6. A purificação em coluna cromatográfica (sílica gel 2 hexano : 1 de acetato de etila).



$C_{16}H_{19}FeNO$

P.M. 297,17

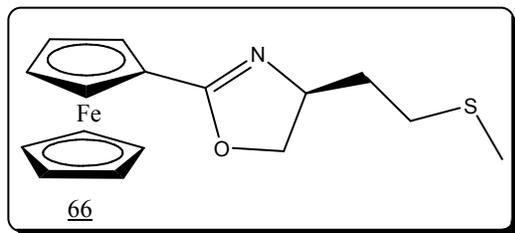
Sólido laranja

Rendimento 89%

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 0,82 (d, 3H, J= 6,84 Hz); 0,89 (d, 3H, J= 6,84 Hz); 1,75 (oct, 1H, J= 6,84 Hz); 3,78-4,26 (m, 5H); 4,08 (s, 5H); 4,64 (d, 2H, J= 7,08 Hz).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 17,9; 17,0; 32,4; 69,0; 69,1; 69,4; 69,6; 70,2; 70,2; 70,6; 72,3; 165,8.

$[\alpha]_D^{22} = -129^\circ$ (c = 0,1; EtOH)



$C_{16}H_{19}FeNOS$

P.M. 329,24

Sólido laranja

Rendimento 72%

1H RMN (200 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 1,83-1,97 (m, 2H); 2,13 (s, 3H); 2,47-2,62 (m, 2H); 3,80,3,98 (m, 1H); 4,19 (s, 5H); 4,20-4,40 (m, 4H); 4,60-4,70 (m, 2H).

^{13}C RMN (50 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 15,5; 30,6; 35,4; 65,6; 68,9; 69,0; 69,6; 70,1; 70,3; 70,4; 71,9; 166,3.

$[\alpha]_D^{22} = -92^\circ$ (c = 0,1; EtOH)

5.5. Preparação de 2-organoilteluro-oxazolinilferroceno

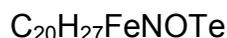
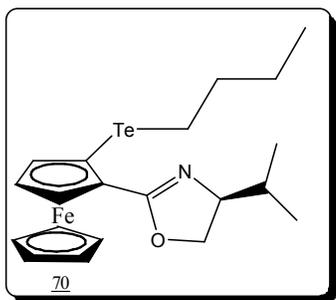
Reagentes:

- . 4-isopropil-oxazolinilferroceno (PM = 297,17), 10 mmol, 2,97 g.
- . n-BuLi (solução 2 M em hexano), 20 mmol, 10 mL
- . TMEDA (PM = 166,21), 20 mmol, 2,32 g
- . Ditelureto de diorganoíla, 10 mmol
- . Bromo (PM = 159,8), 10 mmol, 1,60 g.

Procedimento:

1. Em um balão de 2 bocas de 100 mL, com um adaptador conectado a linha de nitrogênio e um septo, preparou uma solução de TMEDA em THF seco (10 mL)
2. Adicionou-se a solução de n-BuLi usando uma seringa e agitou por 10 min a $-78^\circ C$.
3. Adicionou-se a solução de 4-isopropil-oxazolinilferroceno em THF seco (20 mL) e agitou por 1 h a $-78^\circ C$. Durante esse período observou-se a formação de um precipitado.

4. Em um balão de 2 bocas de 50 mL, com um adaptador conectado a linha de nitrogênio, dissolve o ditelureto em THF seco (20 mL). Fechou a outra boca do balão com um septo e resfriou a solução com um banho de gelo.
5. Preparou-se uma solução de bromo em benzeno (5 mL) e adicionou lentamente na solução de ditelureto, usando uma seringa.
6. Agitou a solução de brometo de telurenila (formada na etapa 5) por 10 min a 0°C. Em seguida, transferiu essa solução para a balão contendo o derivado de monolitioferroceno a -78°C (formado na etapa 3), usando uma cânula. Durante a adição, o precipitado (formado na etapa 3) desapareceu.
7. Agitou a mistura reacional por 15 min a -78°C e 15 min a t. a.
8. Diluiu com acetato de etila (50 mL) e faz-se a extração com solução saturada de NH₄Cl.
9. Lavou a fase orgânica com solução saturada de NaCl. Separou a fase orgânica, e secou a mesma com MgSO₄ anidro e evapora o solvente em um rotaevaporador.
10. Purificou-se o produto por cromatografia em gel usando hexano/acetato de etila (85: 15) como eluente.



P.M. 480,88

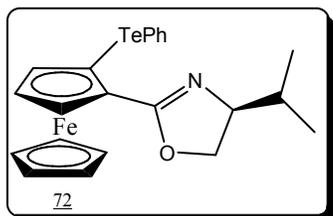
Sólido Castanho escuro

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,90 (t, 3H; J= 7,28 Hz); 0,95 (d, 3H; J= 6,77 Hz); 1,00 (d, 3H; J= 6,77 Hz); 1,40 (oct, 1H, J= 6,77Hz); 1,64-1,87 (m, 4 H); 2,73 (t, 2H, J= 7,7 Hz); 3,88 (m, 1H); 4,03 (s, 5H); 4,04-4,07 (m, 1H); 4,23 (dd, 1H, J= 8,19 Hz, J= 9,52 Hz); 4,29 (dd, 1H, J= 1,33 Hz, J= 2,42 Hz); 4,32 (t, 1H, J= 2,52); 4,70 (dd, 1H, J= 1,33 Hz, J= 2,42 Hz);

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 5,8; 13,5; 18,6; 18,6; 25,4; 32,7; 33,7; 52,4; 69,7; 70,0; 70,5; 71,5; 72,2; 72,5; 73,0; 165,5.

¹²⁵Te RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 422,0 (PhTeTePh, em CDCl₃); 372,4.

$[\alpha]_D^{27} = -61^\circ$ (c = 0,00455; CH₂Cl₂)



C₂₂H₂₃FeNO₂

P.M. 503,02

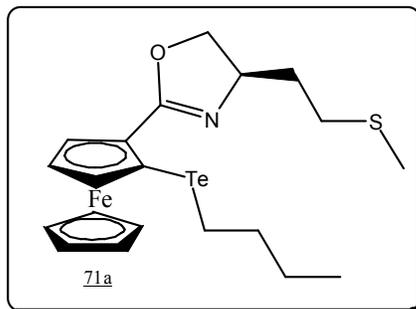
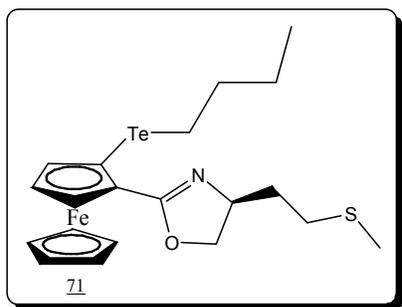
Sólido vermelho

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,98 (d, 3H, J = 6,72 Hz); 1,03 (d, 3H, J = 6,72 Hz); 1,74 (oct, 1H, J = 6,72 Hz); 3,71-3,78 (m, 1H); 3,88-4,12 (m, 7H); 4,14-4,30 (m, 2H); 4,63-4,70 (m, 1H); 7,20-7,38 (m, 3H); 7,96 (d, 2H, J = 6,81 Hz).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 18,5; 18,8; 32,7; 58,8; 69,3; 70,4; 70,5; 71,0; 71,7; 72,1; 73,0; 115,6; 128,3; 129,1; 141,1; 166,1.

¹²⁵Te RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 422,0 (PhTeTePh, em CDCl₃); 620,6

$[\alpha]_D^{27} = -109,4^\circ$ (c = 0,0058; CH₂Cl₂)



C₂₀H₂₇FeNOSTe

P.M. 515,02

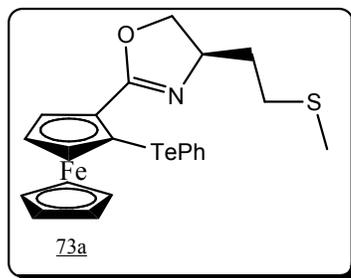
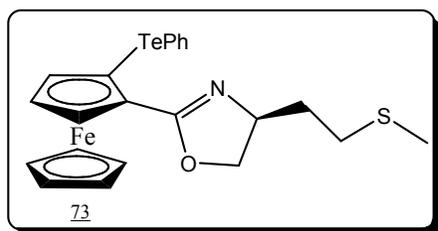
óleo castanho escuro

Dados de RMN contendo mistura diastereoisomérica do compostos 71 e 71a.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,95-0,96 (t, 3H, J = 7,30 Hz); 1,46 (sext, 3H, J = 7,41 Hz); 1,80-1,93 (m, 6H); 2,14 (s, 1H); 2,18 (s, 3H); 2,60-2,86 (m, 6H); 4,03 (dd, 1H, J = 6,59 Hz, J = 7,91 Hz); 4,09 (s, 5H); 4,11 (s, 1H); 4,23-4,33 (m, 2H); 4,35-4,45 (m, 4H); 4,77-4,81 (m, 1H);

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 6,1; 13,5; 15,7; 25,3; 30,8; 33,7; 36,0; 52,0; 65,4; 69,9; 70,9; 71,6; 71,7; 72,1; 73,6; 166,1.

¹²⁵Te RMN (100 MHz, CDCl₃, ppm) δ 422,0 (PhTeTePh, em CDCl₃); 371,69 (87%) e 367,38 (13%)



$C_{22}H_{23}FeNOSTe$
 P.M. 534,99
 Sólido castanho escuro

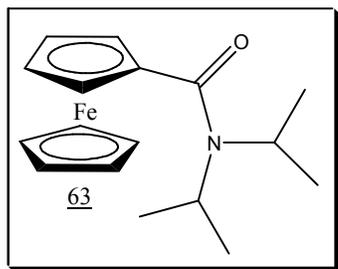
Dados de RMN contendo mistura diastereoisomérica do compostos 73 e 73a.

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 1,82-1,98 (m, 3H); 2,16 (s, 1H); 2,22 (s, 3H); 2,64-2,91 (m, 3H); 3,86- 3,92 (m, 1H); 4,05-4,08 (m, 2H); 4,10 (s, 5H); 4,12 (s, 2H); 4,25-4,38 (m, 3H); 4,42 (t, 1H, $J= 9$ Hz); 4,78 (dd, 1H, $J= 1,28$ Hz); 7,07-7,21 (m, 6H); 7,27-7,44 (m, 5H); 7,68-7,79 (m, 4H); 7,96-8,07 (m, 3H).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 15,8; 30,9; 36,2; 58,4; 65,2; 69,5; 70,7; 71,7; 71,8; 72,5; 73,5; 115,3; 128,3; 129,1; 140,8; 166,6.

^{125}Te RMN (100 MHz, $CDCl_3$, ppm) δ 422,0 (PhTeTePh, em $CDCl_3$); 617,9 (78%) e 612,5 (28%)

5.6. Preparação de N,N-diisopropilferrocenocarboxamida



$C_{17}H_{23}NOFe$
 P.M. 313,04
 Sólido laranja
 P.f. 89 – 91°C

Reagentes:

- . Ácido ferrocenocarboxílico (PM = 230,04), 60 mmol, 13,82 g.
- . Cloreto de oxalila (PM = 126,93), 75 mmol, 9,52 g
- . Dimetilformamida (PM = 166,21), 20 mmol, 2,32 g
- . Diisopropilamina (PM = 101,19), 75 mmol, 7,57 g.

Procedimento:

1. Dissolveu o ácido ferrocenocarboxílico em tolueno (50mL) e adicionou lentamente o cloreto de oxalila e dimetilformamida. Nesta etapa a solução ficou com coloração castanha. Agitou-se por 3 h. a t.a.
2. Removeu o solvente e o excesso de cloreto de oxalila em um rotaevaporador operando a pressão reduzida.
3. Dissolveu o sólido obtido com éter etílico seco e resfriou a solução formada a 0°C sob atmosfera de nitrogênio.
4. Adicionou lentamente a diisopropilamina e agitou a mistura reacional por uma noite. Em seguida, tratou com solução saturada de NH₄Cl.
5. Lavou a fase orgânica com solução saturada de NaCl e separou a fase orgânica, secando-a com MgSO₄ anidro. Evaporou o solvente em um rotaevaporador.
6. O composto foi purificado por cromatografia de sílica gel, usando hexano/acetato de etila (9:1) como eluente. Evaporou o solvente e recristalisou o sólido obtido com hexano. Rendimento: 10,5g (55%)

5.7. Preparação de 2-organoilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxamida (racêmico) (69)

Reagentes:

- . N,N-Diisopropilferrocenocarboxiamida (PM = 313,11), 10 mmol, 3,13 g.
- . n-BuLi (solução 2 M em hexano), 20 mmol, 10 mL
- . TMEDA (PM =166,21), 20 mmol, 2,32 g
- . Ditelureto de diorganoíla, 10 mmol
- . Bromo (PM = 159,8), 10 mmol, 1,60 g.

Procedimento:

1. Em um balão de 100 mL com septo, conectado a linha de argônio, preparou uma solução de TMEDA em THF seco (10 mL)
2. Adicionou-se a solução de n-BuLi usando um seringa e agitou por 10 min a -78°C.
3. Adicionou a solução de N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida em THF seco (20 mL) e agitou por 1 h a - 78°C. Durante esse período observou-se a formação de

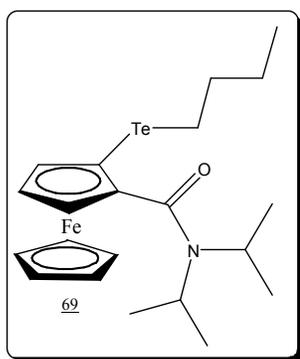
um precipitado vermelho.

4. Em um balão de 50 mL conectado a linha de argônio, dissolveu o ditelureto em THF seco (20 mL). Resfriou a solução com um banho de gelo.

Preparou-se uma solução de bromo em benzeno (5 mL) e adicionou-a lentamente na solução de ditelureto, usando uma seringa.

5. Agitou-se a solução de brometo de telurenila (formada na etapa 5) por 10 min a 0°C. Em seguida, transferiu essa solução para o balão contendo o derivado de monolitoferrocenos a – 78°C (formado na etapa 3), usando uma cânula. Durante a adição, o precipitado (formado na etapa 3) desapareceu.
6. Agitou a mistura reacional por 15 min a – 78°C e 15 min a t.a.
7. Diluiu com acetato de etila (50 mL) e fez-se a extração com solução saturada de NH₄Cl.
8. Lavou a fase orgânica com solução saturada de NaCl. Separou a fase orgânica, e secou-a com MgSO₄ anidro. A fase orgânica seca foi evaporada em um rotaevaporador.
9. Purificou-se o produto por cromatografia em sílica gel usando hexano/acetato de etila (85:15) como eluente.

5.8. 2-Butilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida ou 1-[bis(1-metiletil)amino]carbonil] –2-butilteluroferroceno



C₂₁H₃₁NOFeTe

P.M. 496,70

Óleo vermelho

Rendimento: 4,34 g (87%)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, ppm) δ 0,91 (t, 3H, J = 7,32 Hz); 1,62 – 1,00 (m, 12 H); 1,76 (hept, 2 H, J = 6,86 Hz); 2,70 (t, 2 H, J = 7,3 Hz); 4,23 (s, 5H); 4,28 (t, 1 H, J = 2,32 Hz); 4,35 (dd, 1 H, J = 1,00 Hz, J = 2,32 Hz); 4,41 (dd, 1 H, J = 1,00 Hz, J = 2,10 Hz).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , ppm) δ 168,2; 89,1; 75,2; 71,3; 69,6; 67,5; 50,9; 33,9; 25,0; 20,9; 13,3; 6,9.

5.10 Preparação do (+)-2-organoilteluro-N,N-diisopropilferrocenocarboxamida

Reagentes:

- . N,N-Diisopropilferrocenocarboxiamida (PM = 313,11), 10 mmol, 3,13 g.
- . n-BuLi (solução 2 M em hexano), 20 mmol, 10 mL
- . (-)-Sparteína (PM = 234,39), 20 mmol, 4,68 g
- . Ditelureto de diorganoíla, 10 mmol
- . Bromo (PM = 159,8), 10 mmol, 1,60 g.

Procedimento:

Em um balão de 100 mL com septo, conectado a linha de argônio, preparou-se uma solução de (-)-sparteína em éter etílico seco (15 mL)

1. Adicionou a solução de n-BuLi usando um seringa e agite por 10 min a -78°C .
2. Adicionou-se a solução de N,N-diisopropilferrocenocarboxiamida em éter etílico seco (30 mL) e agitou por 1 h a -78°C . Durante esse período observou a formação de um precipitado vermelho.
3. Em um balão de 50 mL conectado a linha de argônio, dissolveu o ditelureto em THF seco (20 mL). Resfriou-se a solução com um banho de gelo.
4. Preparou-se uma solução de bromo em benzeno (5 mL) e adicionou lentamente na solução de ditelureto, usando uma seringa.
5. Agitou a solução de brometo de telurenila (formada na etapa 5) por 10 min a 0°C . Em seguida, transferiu essa solução para o balão contendo o derivado de monolitoferroceno a -78°C (formado na etapa 3), usando uma cânula. Durante a adição, o precipitado (formado na etapa 3) desapareceu.
6. Agitou a mistura reacional por 15 min a -78°C e 15 min a t.a.
7. Fez-se a extração com solução saturada de NH_4Cl
8. Lavou a fase orgânica com solução saturada de NaCl. Separou a fase orgânica, secou-a com MgSO_4 anidro levando a fase orgânica seca ao rotaevaporador.
9. Purificou-se o produto por cromatografia em sílica gel usando hexano/acetato de

etila (85:15) como eluente.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = + 18,9^{\circ}$ (c = 0,00604; CH₂Cl₂)

6. Referências Bibliográficas

1. SCHOEN, J.H.; ELKIN, E. M., Treatment of electrolytic copper-refinery slimes, *J. Metals* **1950**, 188, 764.
2. HARDY, D.; RIGAUX, C., *The Physics of Selenium and Tellurium* **1969**, 53.
3. NACHTMAN, S. E., Tellurium as a free-machining agent in steels *Tellurium* **1971**, 373-383
4. ABORN, R. H., Other metallurgical applications, *Tellurium*, **1971**, 389-409.
5. WHOELER, F. *Ann. Chem.* **1840**, 35, 111.
6. ENGMAN, L., Synthetic applications of organotellurium chemistry *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 274.
7. PETRAGNANI, N.; COMASSETO, J. V., Synthetic applications of tellurium reagents, *Synthesis* **1986**, 1.
8. PETRAGNANI, N.; COMASSETO, J. V., Tellurium reagents in organic synthesis; recent advances. Part 1, *Synthesis* **1991**, 793 e 897.
9. PETRAGNANI, N.; "Best Synthetic Methods – Tellurium in Organic Synthesis", Academic Press, **1994**.
10. SADEKOV, I. D.; MNKIN, V. I., Specifics of reactivity of organotellurium compounds, *Russ. Chem. Rev.* **1995**, 64, 491.
11. COOPER, W. C. *Tellurium*; Van Nostrand Rheinhold Company: New York, **1971**.
12. IRGOLIC, K.J. *The Organic Chemistry of Tellurium*; Gorgon and Breach: New York, **1974**.
13. IRGOLIC, K. J. in *Houben-WeiyI*, 4th End., Vol. E12b, George Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**.
14. DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B.; COMASSETO, J. V., Synthesis of (E)-1,4-bis(organyl)but-1-en-3-yne by lithium-tellurium exchange reaction on (Z)-1-butyltelluro-1,4-bis(organyl)but-1-en-3-yne, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 2261.
15. DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B.; GUERRERO JR., P. G., SILVEIRA, C. C., (1Z,3Z)-Buta-1,3-dienyl-1-lithium species and substituted tellurophenes by Te/Li exchange on (1Z,3Z)-butyltelluro-1,3-butadienes and (1Z,3Z)-1,4-bis(butyltelluro)-1,3-butadienes, *Tetrahedron* **1997**, 53, 4199.
16. DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B., Highly chemoselective triple bond reductions on unsymmetrical 1,4-diorganyl-1,3-butadiynes, *Tetrahedron* **1995**, 51, 9839.

17. PETRAGNANI, N.; COMASSETO, J. V. Reviews on Heteroatom Chemistry Vol. 2, MY, Tokyo, **1989**.
18. COMASSETO, J. V., Novos Aspectos de Antigas Reações de Compostos de Telúrio, Quim. Nova **1993**, 16, 138.
19. HIIRO, T.; MOGAMI, T.; KAMBE, N.; FUJIWARA, S. I.; SONODA, N., Lithium-tellurium exchange: a new route to organolithium compounds, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **1987**, 26, 1187.
20. DABDOUB, M. J.; COMASSETO, J. V., acetylenic tellurides - synthesis and reactivity, Organometallics **1988**, 7, 84.
21. BARROS, S. M.; COMASSETO, J. V.; BERRIEL, J., vinylolithiums from butyl-vinyl tellurides and bis-vinyl tellurides, Tetrahedron Lett. **1989**, 30, 7353.
22. HIIRO, T.; MORITA, Y.; INOUE, T.; KAMBE, N.; OGAWA, A.; RYU, I.; SONODA, N., A new access to acyl- and aroyllithiums via lithium-tellurium exchange, J. Am. Chem. Soc. **1990**, 112, 455.
23. HIIRO, T.; ATARASHI, Y.; KAMBE, N.; FUJIWARA, S.; OGAWA, A.; RYU, I.; SONODA, N., Lithium-tellurium exchange reaction. A convenient method for generation of heteroatom-substituted methyllithiums, Organometallics **1990**, 9, 1355.
24. SHINDO, M.; KOGA, K.; TOMIOKA, K., A catalytic method for asymmetric nucleophilic aromatic substitution giving binaphthyls, J. Am. Chem. Soc. **1992**, 114, 8732.
25. OGAWA, A.; TSUBOI, Y.; OBAYASHI, R.; YOKOYAMA, K.; RYU, I.; SONODA, N., Highly Regio- and Stereoselective Alkylation of vic-Bis(phenyltelluro)alkenes with Organocuprates J. Org. Chem. **1994**, 59, 1600.
26. KANDA, T.; KATO, S.; SUGINO, T.; KAMBE, N.; SONODA, N., Generation of allyl- and benzylolithiums from the corresponding halides by the aid of lithium-tellurium exchange reactions J. Organomet. Chem. **1994**, 473, 71.
27. KANDA, T.; ANDO, Y.; KATO, S.; KAMBE, N.; SONODA, N., One-pot conversion of propargylic bromides to allenyl-, and propargyl- and 1-propynyllithiums, Synlett **1995**, 745.
28. DABDOUB, M. J.; BEGNINI, M. L.; CASSOL, T. M.; GUERRERO JR.; P. G.; SILVEIRA, C. C., Synthesis of (e)-vinylic tellurides and their transformation into α,β -unsaturated esters and carboxylic acids Tetrahedron Lett. **1995**, 36, 7623.

29. COMASSETO, J. V.; BERRIEL, J., Transmetalation between vinylic tellurides and higher order cyanocuprates: in situ formation of vinyl cuprates *Synth. Commun.* **1990**, 20, 1681.
30. TUCCI, A.; CHIEF, A.; COMASSETO, J. V., Higher order vinyl cyanocuprates from vinylic tellurides *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5721.
31. MARINO, J. P.; TUCCI, F.; COMASSETO, J. V., An efficient preparation of functionalized Z-vinylcuprates from terminal acetylenes and their reactions with epoxides, *Synlett* **1993**, 761.
32. CHIEF, A.; COMASSETO, J.V., Influence of the gegenion in the transmetalation reaction of vinylic tellurides with higher order cyanocuprates *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4063.
33. MO, X. S.; HUANG, Y. Z., Highly stereoselective preparation of β -(organotelluro)acroleins and facile stereospecific synthesis of conjugated dienols, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3539.
34. DE ARAUJO, M. A.; COMASSETO, J. V., Stereoselective and convergent route to Z-enynes and Z-trisubstituted enediynes, *Synlett* **1995**, 1145
35. TUCCI, F. C.; CHIEFI, A.; COMASSETO, J. V.; MARINO, J.P., Tellurium in Organic Synthesis. Preparation of Z-Vinylic Cuprates from Z-Vinylic Tellurides and Their Reaction with Enones and Epoxides, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4975.
36. KANDA, T.; SUGINO, T.; KAMBE, N.; SONODA, N. Phosphorus, Sulfur and Silicon **1992**, 33, 2261.
37. PETRAGNANI, N.; COMASSETO, J. V., Tellurium reagents in organic synthesis; recent advances. Part 1, *Synthesis* **1991**, 10, 793-897.
38. COMASSETO, J. V., Novos Aspectos de Antigas Reações de Compostos de Telúrio, *Química Nova* **1993**, 16, 138.
39. DABDOUB, M. J.; DABDOUB, V. B.; COMASSETO, J. V.; PETRAGNANI, N., Synthesis of vinylic tellurides, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 308, 211.
40. DABDOUB, M. J.; DABDOUB, M. J.; Divinyl ditellurides: synthesis and reactivity, *J. Organomet. Chem.* **1988**, 344, 167.
41. VICENTINI, G.; GIESBRECHT, E.; PITOMBO, L. R. M.; UBER DAS NAPHTHYL-(2)-TELLURJODID, *Ber.* **1959**, 92, 40.
42. PETRAGNANI, N.; TORRES, L.; WYNNE, K. J.; Synthesis of unsymmetrical tellurides and selenaditellurides, *J. Organomet. Chem.* **1975**, 92, 185.

43. CAMPOS, M.; PETRAGNANI, N., Organic tellurium compounds—IV : Vinylic and ethynyl tellurium derivatives, *Tetrahedron* **1962**, 18, 527.
44. KAUFFMAN, T.; ALLERS, H.; New reagents. XXVI. (Phenyltelluro)ethene, 1-lithio-1-(phenyltelluro)ethene, and (phenyltelluro)ethyne synthesis and reactions, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 1001.
45. WILKINSON G.; Ferrocene, *Organic Syntheses, Coll. Vol. 4*, p.473 (1963).
46. SCHLOGL K., Stereochemistry of metallocenes, *Top. Stereochem.* **1967**, 1, 39-89.
47. CAHN R. S., INGOLD C., PRELOG V., specification of molecular chirality. *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1966**, 4, 385.
48. TOGNI T, HAYASHI T. (Eds.), "Ferrocenes : Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science", VCH, Weinheim, **1995**.
49. TOGNI A.; Planar-chiral ferrocenes: Synthetic methods and applications, *Angew. Chem.Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1475.
50. Para review sobre orto-litiação veja: (a) SNIECKUS V.; Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics, *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879.
51. UGI I K., MARQUARDING D., KLUSACEK H., GOKEL G., HOFFMANN P.; Stereoselective syntheses. VI. Correlation of central and planar chirality in ferrocene derivatives, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389.
52. HAYASHI T., MISE T., FUKUSHIMA M., KAGOTANI M., NAGASHIMA N., HAMADA Y., MATSUMOTO A. , KAWAKAMI S., KONISHI M., YAMAMOTO K., KUMADA M.; asymmetric-synthesis catalyzed by chiral ferrocenylphosphine-transition metal-complexes .1. preparation of chiral ferrocenylphosphines, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1138.
53. REBIERE F., Riant O., RICARD L., KAGAN H. B.; asymmetric-synthesis and highly diastereoselective ortho-lithiation of ferrocenyl sulfoxides - application to the synthesis of ferrocenyl derivatives with planar chirality, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.
54. NISHIBAYASHI Y., SEGAWA K., OHE K., UEMURA S.; Chiral Oxazolinyferrocene-Phosphine Hybrid Ligand for the Asymmetric Hydrosilylation of Ketones, *Organometallics* **1995**, 14, 5486.

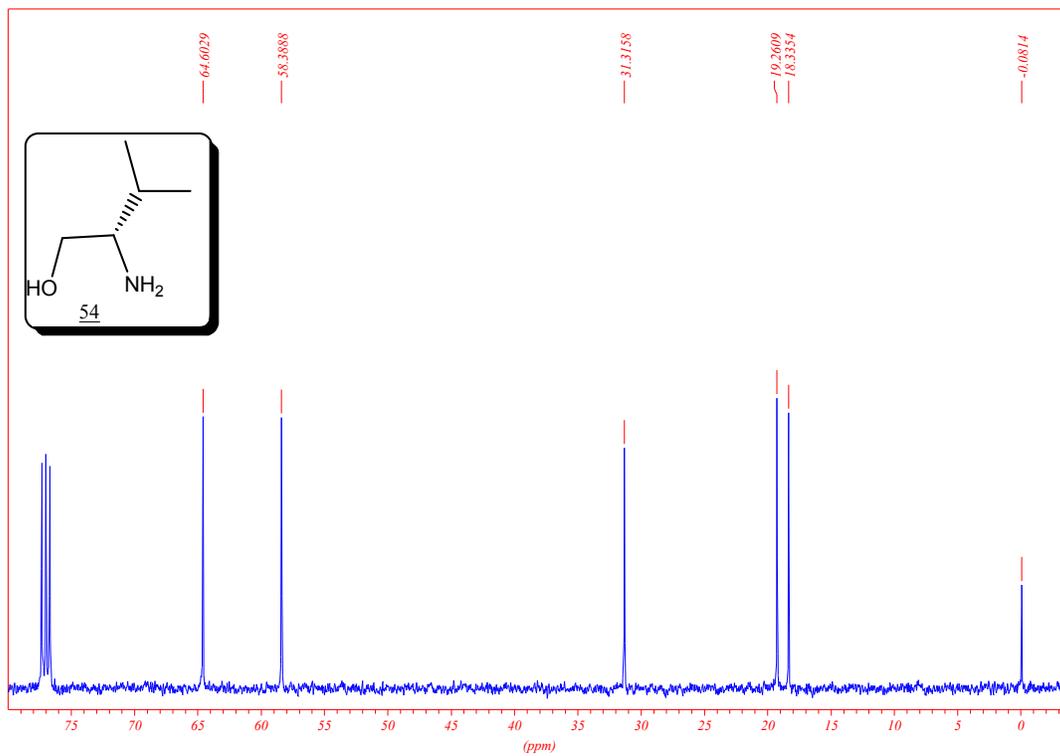
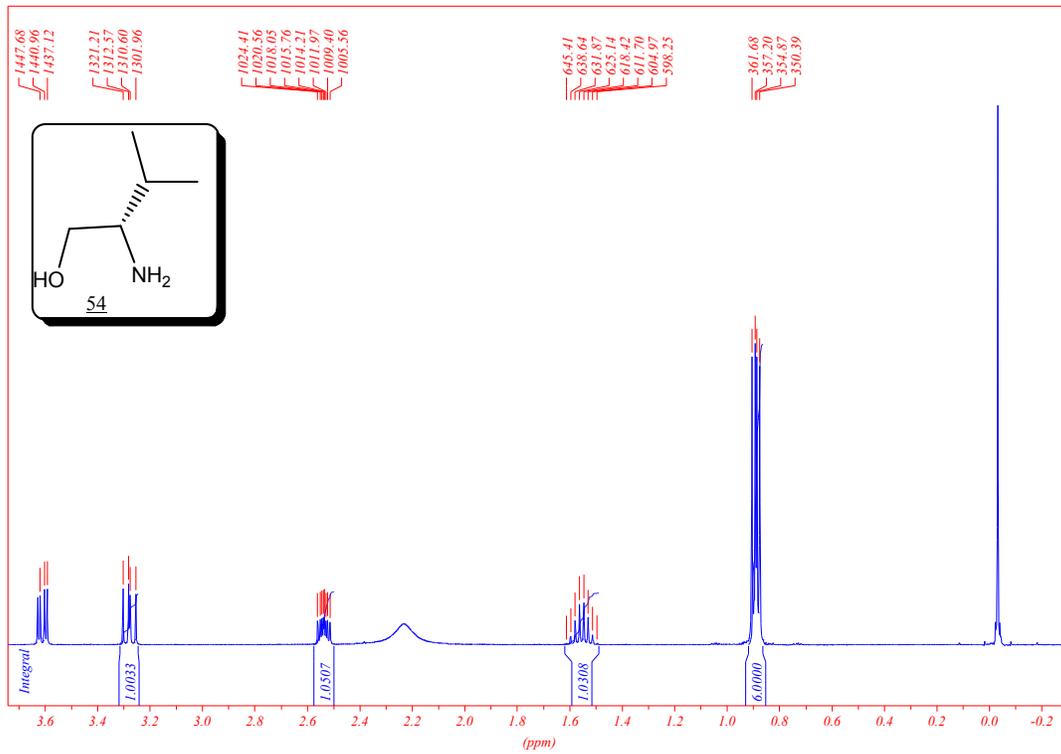
55. RIANT O., SAMUEL O., KAGAN H. B.; A general asymmetric synthesis of ferrocenes with planar chirality, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5835.
56. TSUKAZAKI M., TINKL M., ROGLANS A., CHAPPELL B. J., TAYLOR N. J., SNIECKUS V.; Direct and Highly Enantioselective Synthesis of Ferrocenes with Planar Chirality by (-)-Sparteine-Mediated Lithiation, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 685.
57. (a) MCGARRITY J., SPINDLER F., FUCHS R., EYER M., EP-A 624 587 A2, **1995** (*Chem. Abstr.* **1995**, 122, P81369q). (b) Sobre preparação do catalisador veja: TOGNI A., BREUTEL C., SCHNYDER A., SPINDLER F. R., LANDERT H., TIJANI A.; A Novel Easily Accessible Chiral Ferrocenyldiphosphine for Highly Enantioselective Hydrogenation, Allylic Alkylation, and Hydroboration Reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.
58. HAYASHI T., KONISHI M., ITO H., KUMADA M.; Optically active allylsilanes. 1. Preparation by palladium-catalyzed asymmetric Grignard cross-coupling and anti stereochemistry in electrophilic substitution reactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4962.
59. Para review veja: NISHIBAYASHI Y., UEMURA S.; Novel synthesis of chiral diferrocenyl dichalcogenides and their application to asymmetric reactions, *Rev. Heteroatom Chem.* **1996**, 83,
60. PAULMIER C., "Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1986**.
61. DEZIEL R., MALENFANT E.; Asymmetric Ring Closure Reactions Mediated by a Chiral C₂ Symmetrical Organoselenium Reagent, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4660.
62. 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.
63. PARKER D.; NMR determination of enantiomeric purity, *Chem. Rev.* **1991**, 1441-1457.
64. FRASER, R. R. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press; New York, **1983**; Vol. 1, Chapter 9, p 173.
65. MORRILL, T. C., *Methods in Stereochemical Analysis*; Ed.; VHC Publisher Inc.: New York, **1986**; Vol. 5.

66. WEISMAN, G. R. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1993**; Vol. 1, Chapter 8, p 153.
67. PIRKLE, W. H.; HOOVER, D., NMR chiral solvating agents *J. Top. Stereochem.* **1982**, 13, 263.
68. YAMAGUCHI, S. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: New York, **1993**; Vol. 1, Chapter 7, p 125
69. DALE, J. A.; DULL, D. L.; MOSHER, H. S.; alpha-Methoxy-alpha-trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines, *J. Org. Chem.*; **1969**, 34, 2543.
70. WHITESIDES, G. M.; LEWIS, D. W.; Tris[3-(tert-butylhydroxymethylene)-d-camphorato]europium(III). A reagent for determining enantiomeric purity, *J. Am. Chem. Soc.*; **1970**, 92, 6979.
71. WHITESIDES, G. M.; LEWIS, D. W.; Tris[3-(tert-butylhydroxymethylene)-d-camphorato]europium(III). A reagent for determining enantiomeric purity *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 6979.
72. GOERING, H. L.; EIKENBERRY, J. N.; KOERMER, G. S.; Tris[3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-d-camphorato]europium(III). Chiral shift reagent for direct determination of enantiomeric compositions, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913.
73. FRASER, R. R.; PETIT, M. A.; SAUNDERS, J. K.; determination of enantiomeric purity by an optically active nuclear magnetic resonance shift reagent of wide applicability, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1971, 1450.
74. MCCREARY, M. D.; LEWIS, D. W.; WERNICK, D. L.; WHITESIDES, G. M.; determination of enantiomeric purity using chiral lanthanide shift-reagents, *J. Am. Chem. Soc.* 1974, 96, 1038.
75. FRASER, R. R.; PETIT, M. A.; MISKOW, M.; Separation of nuclear magnetic resonance signals of internally enantiotropic protons using a chiral shift reagent. Deuterium isotope effect on geminal proton-proton coupling constants, *J. Am. Chem. Soc.*; **1972**, 94, 3253.
76. KAINSHO, M.; AJISAKA, K.; PIRKLE, W. H.; BEARE, S. D.; Use of chiral solvents or lanthanide shift reagents to distinguish meso from d or l diastereomers, *J. Am. Chem. Soc.*; **1972**, 94, 5924.

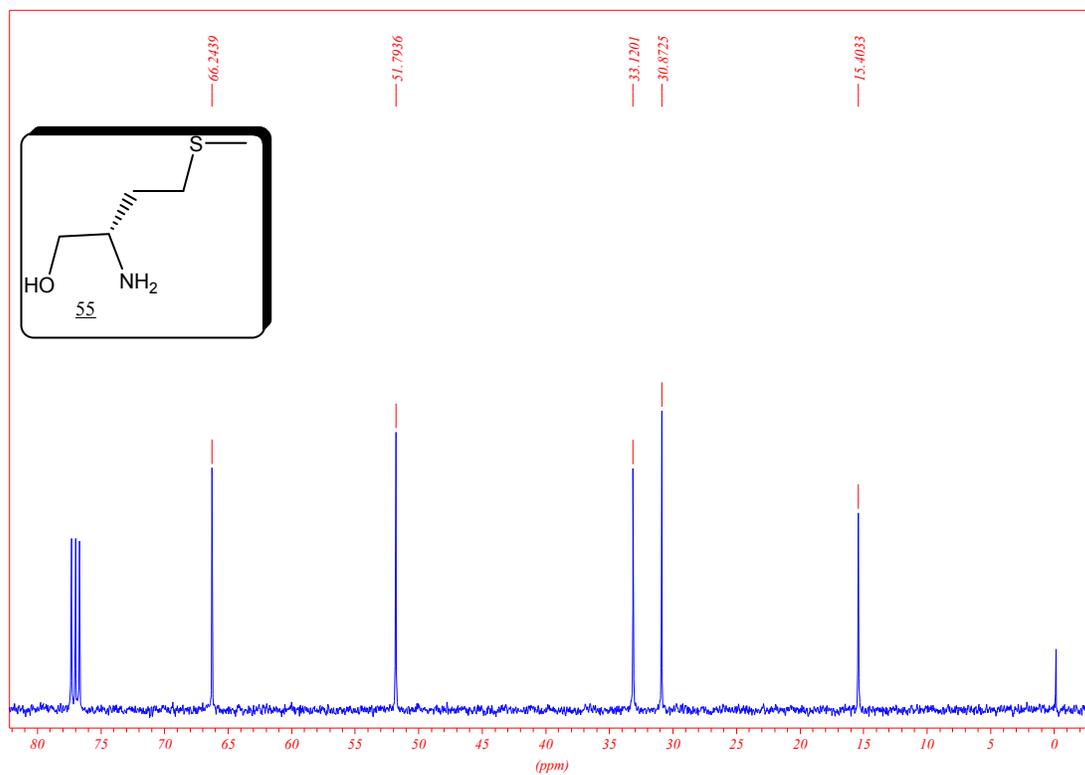
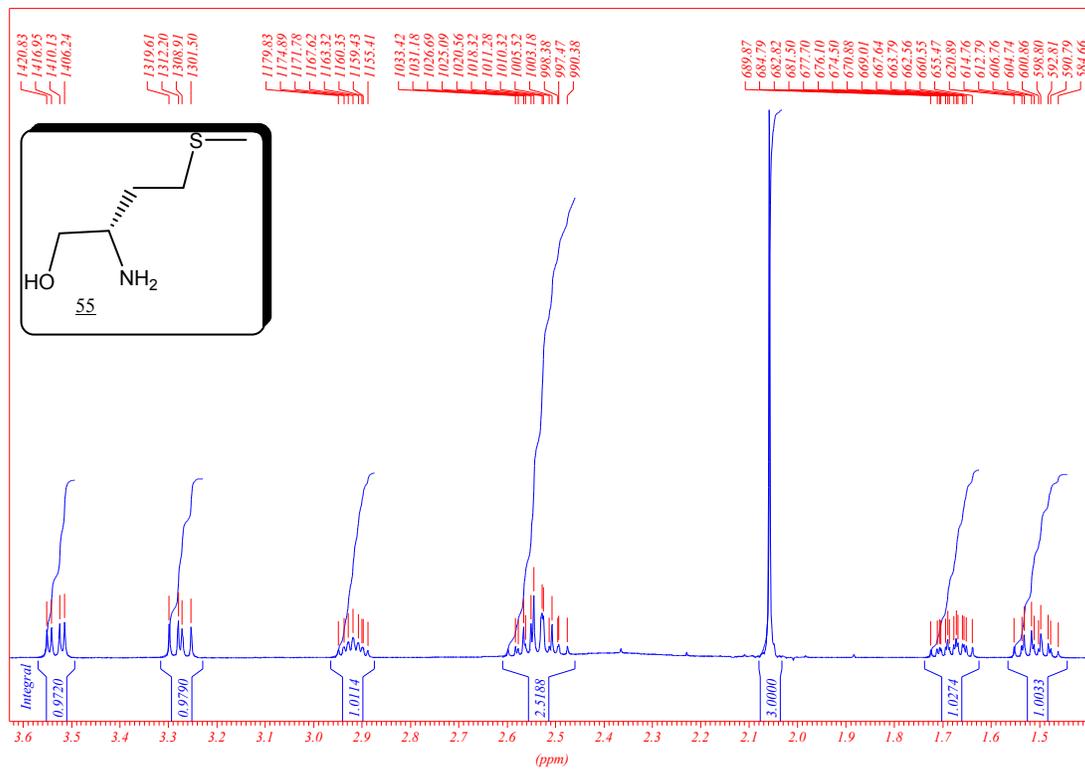
77. TANGERMAN, A.; ZWANENBURG, B.; recognition of atropisomerism and thermally labile prochirality, and measurement of barriers to rotation in sulfines (thione oxides) by use of chiral shift-reagents *Rect. Trav. Chim. Pays-Bas*; **1977**, 96, 196.
78. RODRIGUEZ, L.; ALVAREZ, C.; GOMEZ-LARA, J.; TOSCANO, R. A.; PLATZER, N.; MUHEIM, C.; CEA-OLIVARES, R.; RUDLER, H.; lanthanide tetraphenylimidodiphosphinates - x-ray structure of an ethyl-acetate adduct and use as nmr shift-reagents for acids *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1987**, 1502.
79. ALVAREZ, C.; GOASDOUE, N.; PLATZER, N.; RODRIGUES, L.; RUDLER, H.; tris(tetraphenylimidodiphosphinato)praseodymium - a powerful tool for the analysis of fatty-acids by h-1-nmr spectroscopy *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1003.
80. SULLIVAN, G. R., Chiral lanthanide shift reagents *Top. Stereochem.* **1976**, 10, 287-329.
81. FULWOOD, R.; PARKER, D. J.; 1,2-diphenylethane-1,2-diamine - an effective nmr chiral solvating agent for chiral carboxylic-acids (vol 2, pg 57, 1994), *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1995**, 2376-2376.
82. PARKER, D.; TAYLOR, R. J.; 1,1-Bis-(4-methoxyphenyl)-1'-pyrenyl methyl (bpm): a new fluorescent 5' protecting group for the purification of unmodified and modified oligonucleotides, *Tetrahedron* **1987**, 5451.
83. SHAPIRO, M. J.; ARCHINAL, A. E.; JAREMA, M. A.; chiral purity determination by h-1-nmr spectroscopy - novel use of 1,1'-binaphthyl-2,2'-diylphosphoric acid *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5826.
84. EJCHART, A.; JURCZAK J., NMR studies of dynamic systems. Relation between chemical shift and thermodynamic parameters, *J. Bull. Acad. Pol. Sci.* **1971**, 19, 725.
85. DUDDECK H. " Encyclopedia of NMR" (Eds. D. M. Grant, R. K. Harris), **1996**, 4623.
86. (a) DUDDECK H., WAGNER P., BIALLAS A., Selenium-77, carbon-13 and proton NMR spectra of phenylselenenylcycloalkanes, -cycloalkenes and some of their selenoxides and tellurium-125 NMR of a tellurium analog, *Mag. Reson. Chem.* **1991**, 29, 248-259. (b) H. DUDDECK, A. BIALLAS, Substituent effects and

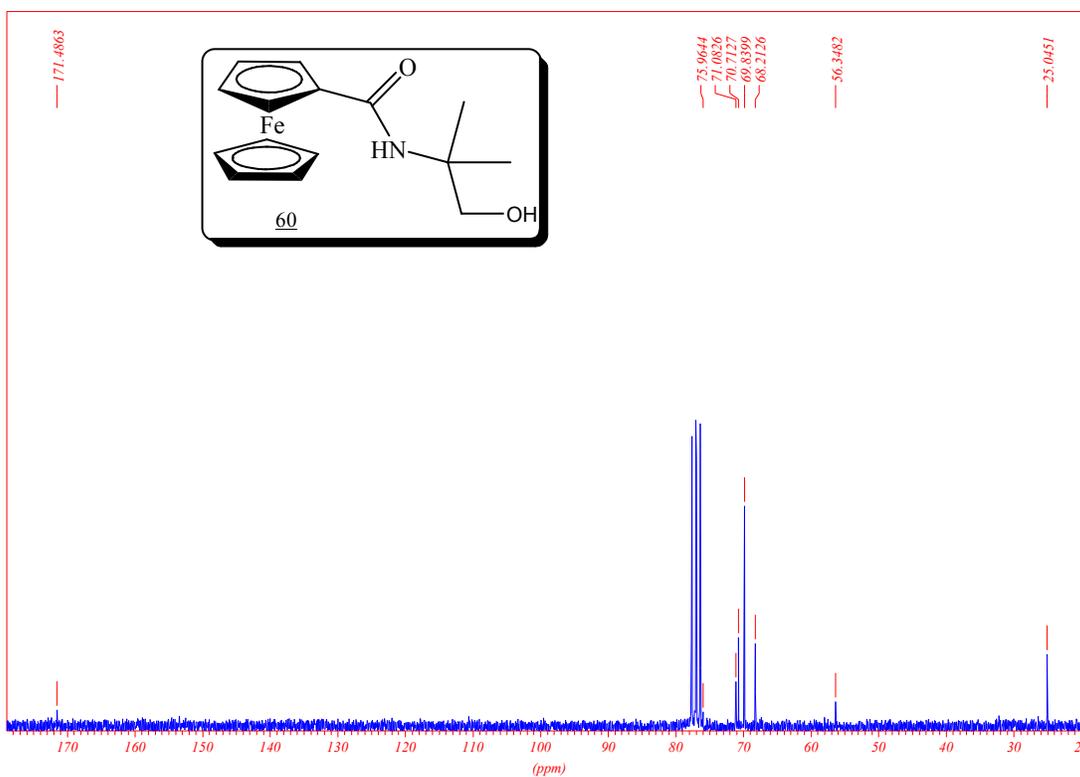
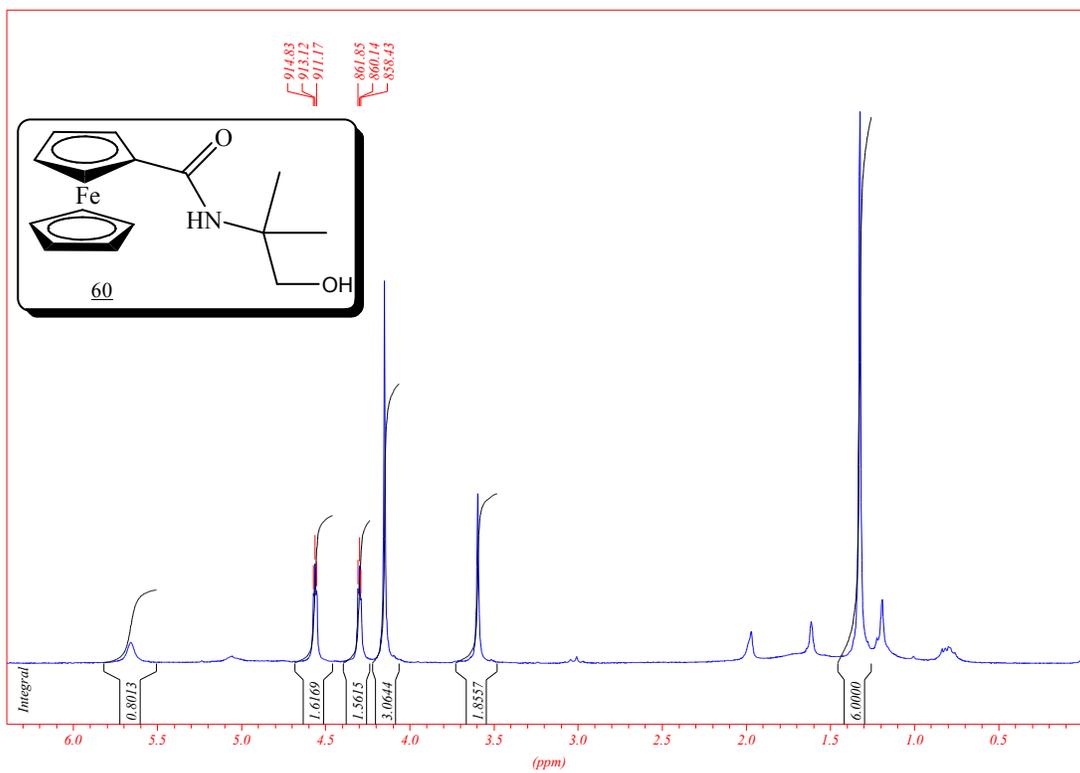
- stereochemistry in ^{125}Te NMR spectroscopy. Diorganytellurium dihalides and some tellurides and ditellurides *Magn. Reson. Chem.* **1994**, 32, 303-311.
87. MS FARLANE H. C. E., MCFARLANE W., in "NMR of Newly Accessible Nuclei", (Ed. P. Laszlo), Vol. 2, Academic Press, New York, **1983**, 275.
88. LUTHRA N. P., ODOM J. D., In "The Chemistry of Organic Se and Te Compounds" (Eds. S. Patai, Z. Rapport), Willey, Chicchester, Vol. Pg. 189, **1986**.
89. SILKS L. A. III, ODOM J. D., DUNLAP R. B., synthesis and te-125 nmr-spectroscopy of alpha-tellurocarbonyl compounds and derivatives; *Synth. Commun.* **1991**, 21, 1105.
90. CHIEFFI A., Reagentes de Telúrio em Síntese Orgânica. Reações de Acoplamento envolvendo Teluretos Vinílicos e Aplicações Sintéticas de derivados de Ferroceno contendo Telúrio, Tese de doutorado, São Paulo, **1998**.
91. TSUKAZAKI M.; TINKL M.; ROGLANS A.; CHAPPELL B. J., TAYLOR N. J.; SNIIECKUS V., Direct and highly enantioselective synthesis of ferrocenes with planar chirality by (-)-sparteine-mediated lithiation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 685.
92. M. J. MCKENNON, A. I. MEYERS,; A convenient reduction of amino acids and their derivatives, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3568.
93. KANTH B. J. V.; PERIASAMY M; Selective reduction of carboxylic acid into alcohols using NABH_4 and I_2 ; *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5964.
94. Catalog of organic and fine chemicals, Acros organic, Fisher scientific **2002/03**.
95. GUNTHER H.; NMR spectroscopy basic principles, concepts and application in chemistry; Ed second, **1992**.
96. PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F.; PERRIN, D. R. Purification of Laboratory Chemicals. Ed. Pergamon Press, 3th Edition, New York, N. Y. 1988.

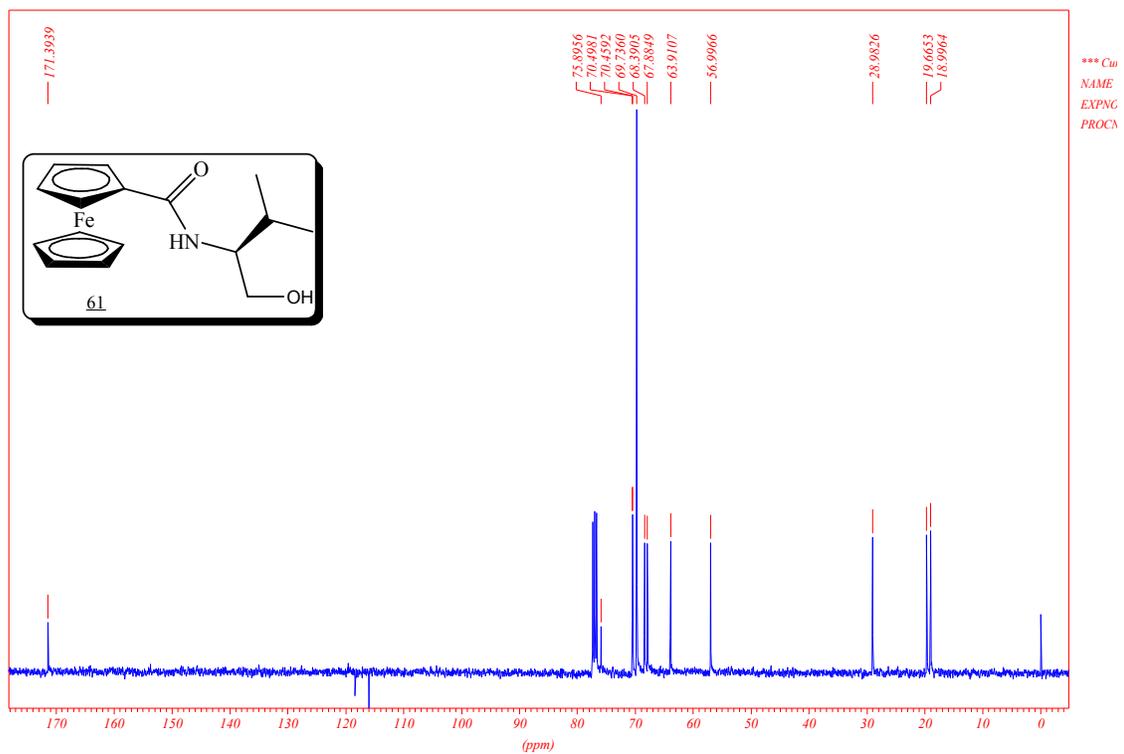
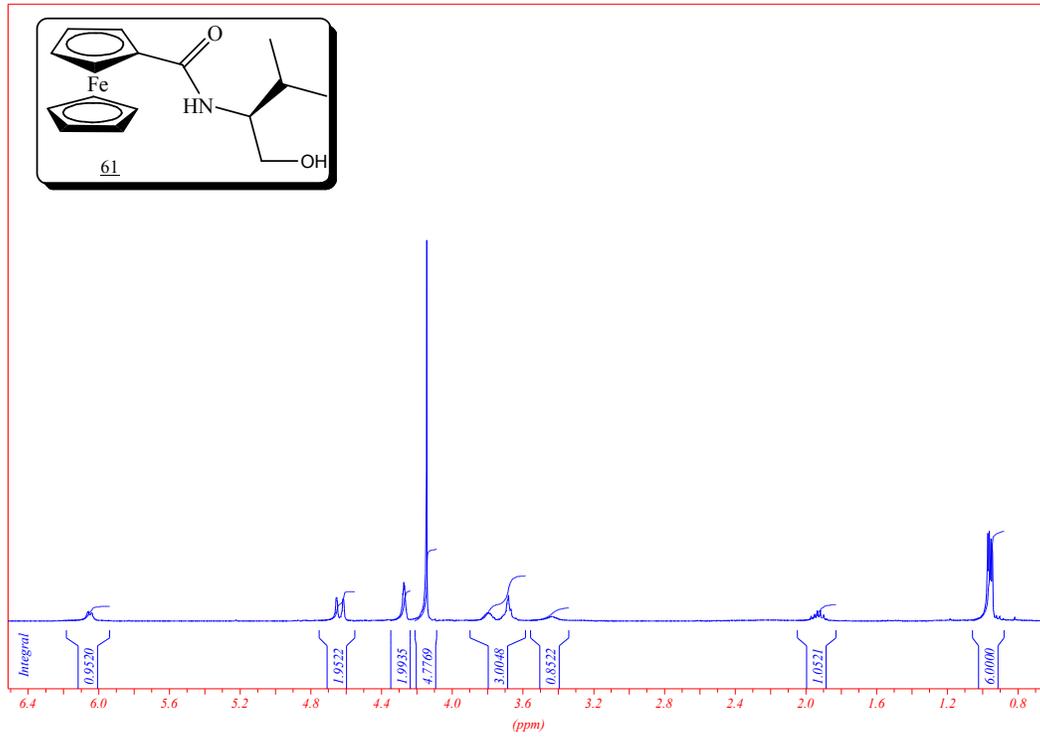
7. Espectros Seleccionados

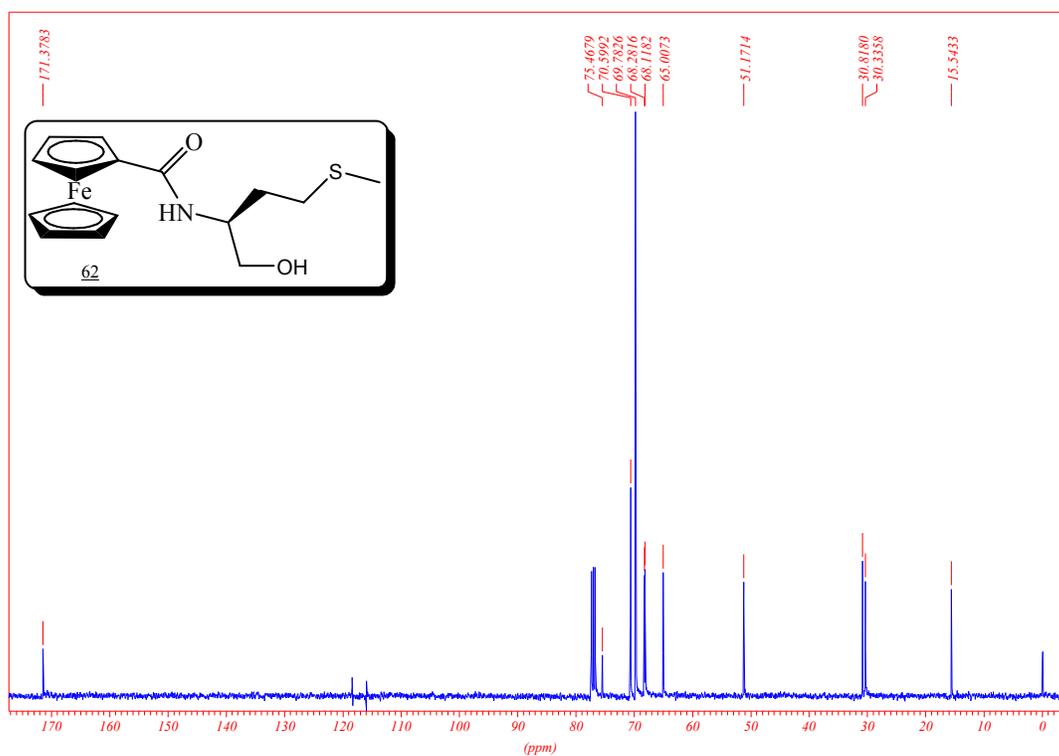
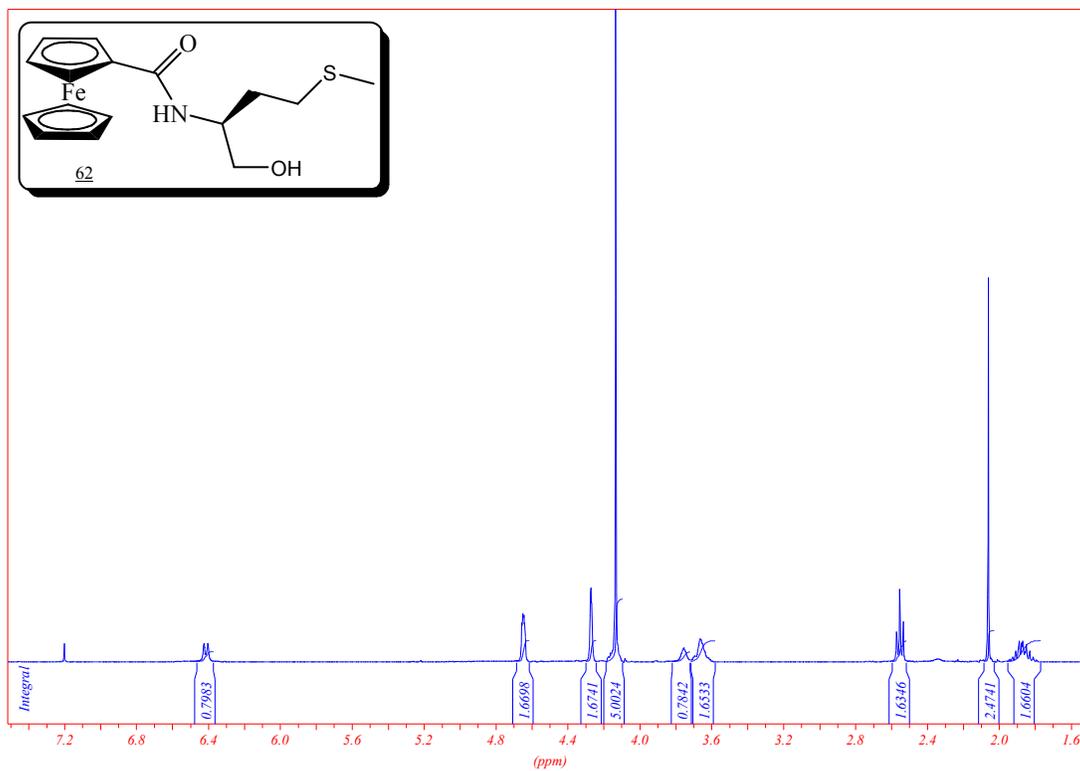
Anexo 01 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **54**

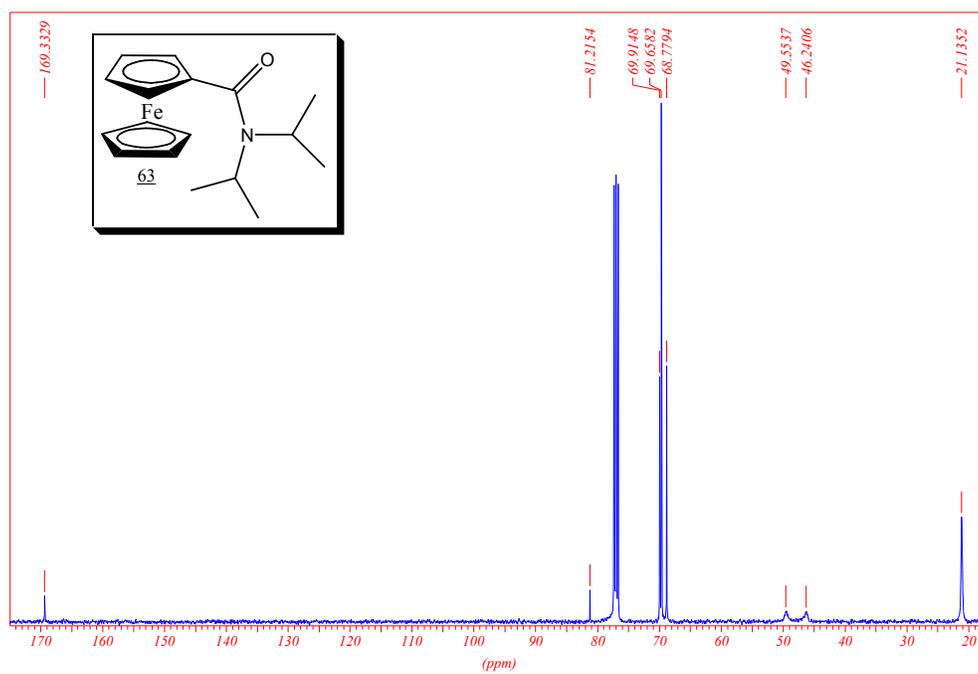
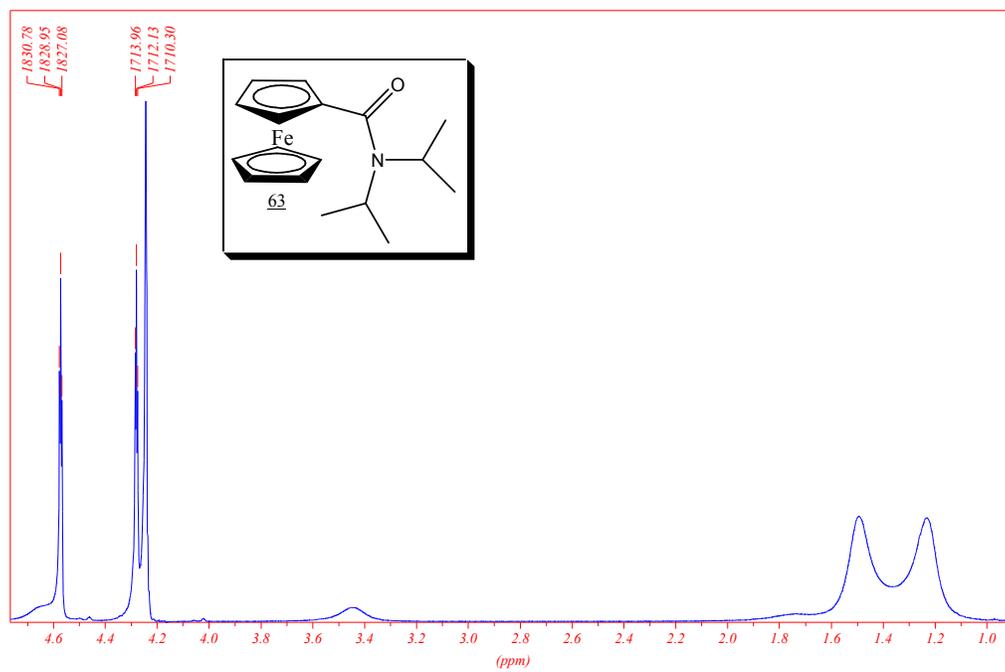
Anexo 02 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **55**

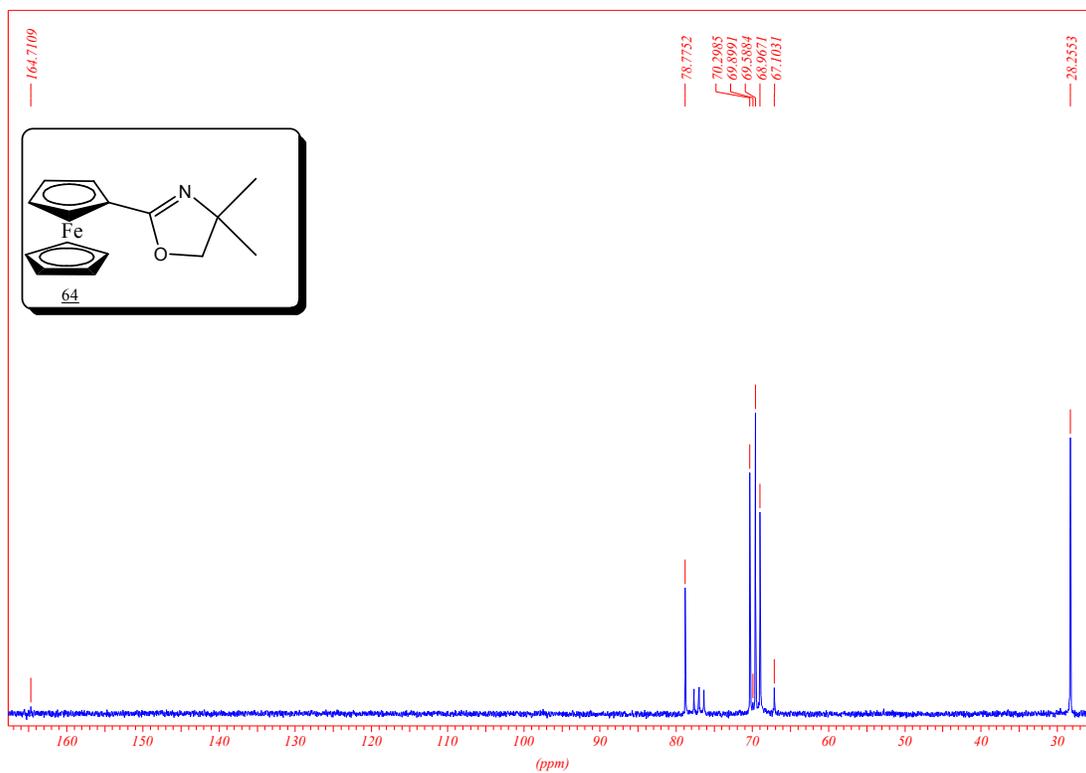
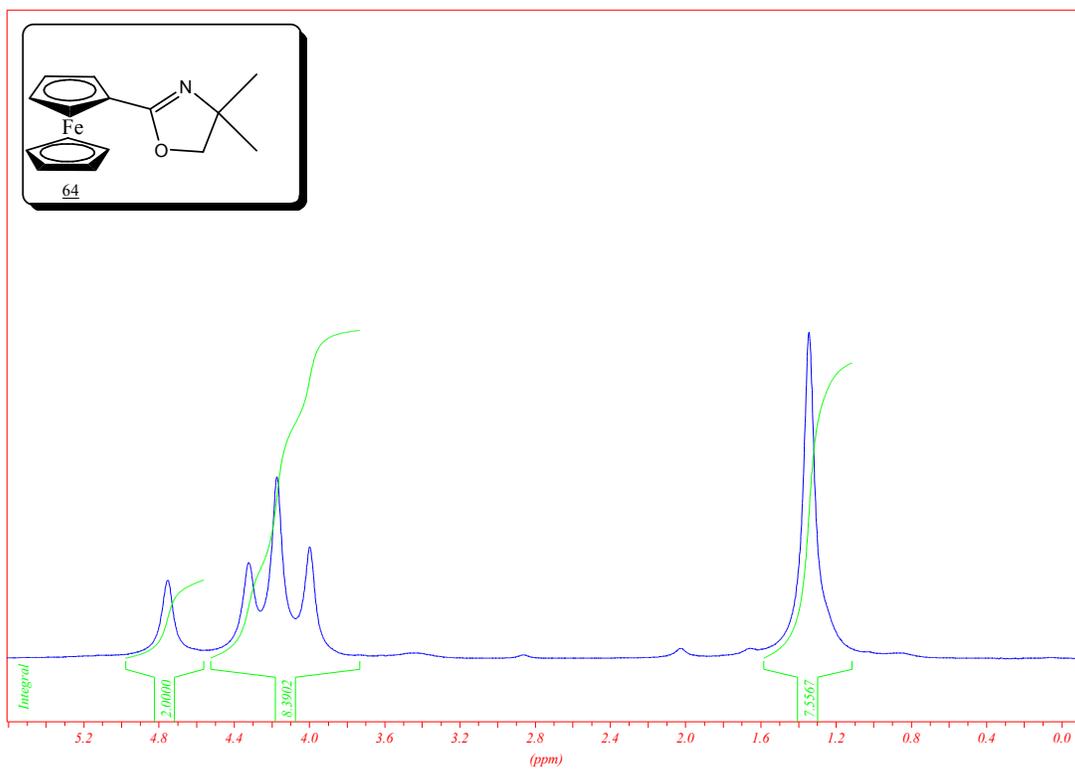


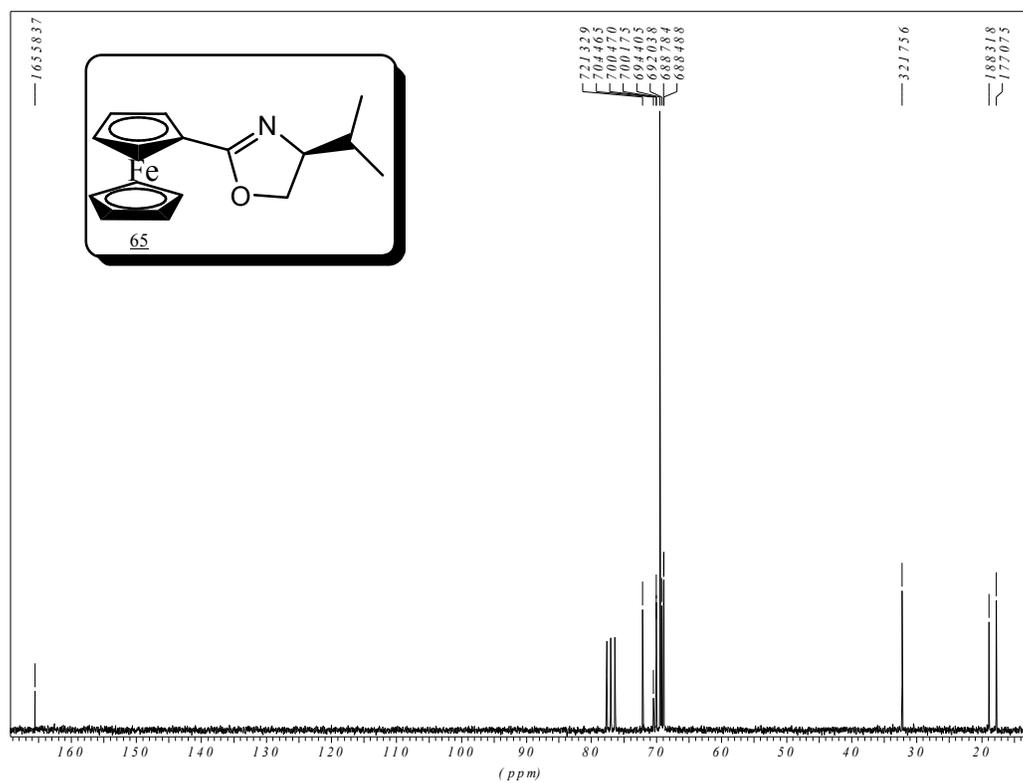
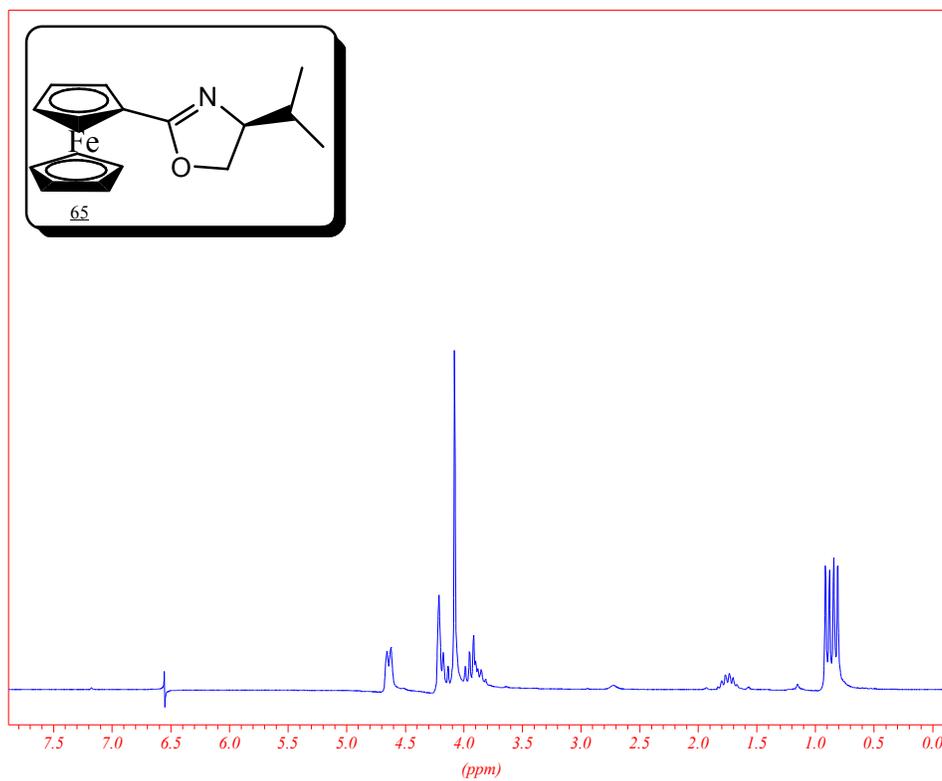
Anexo 03 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **60**

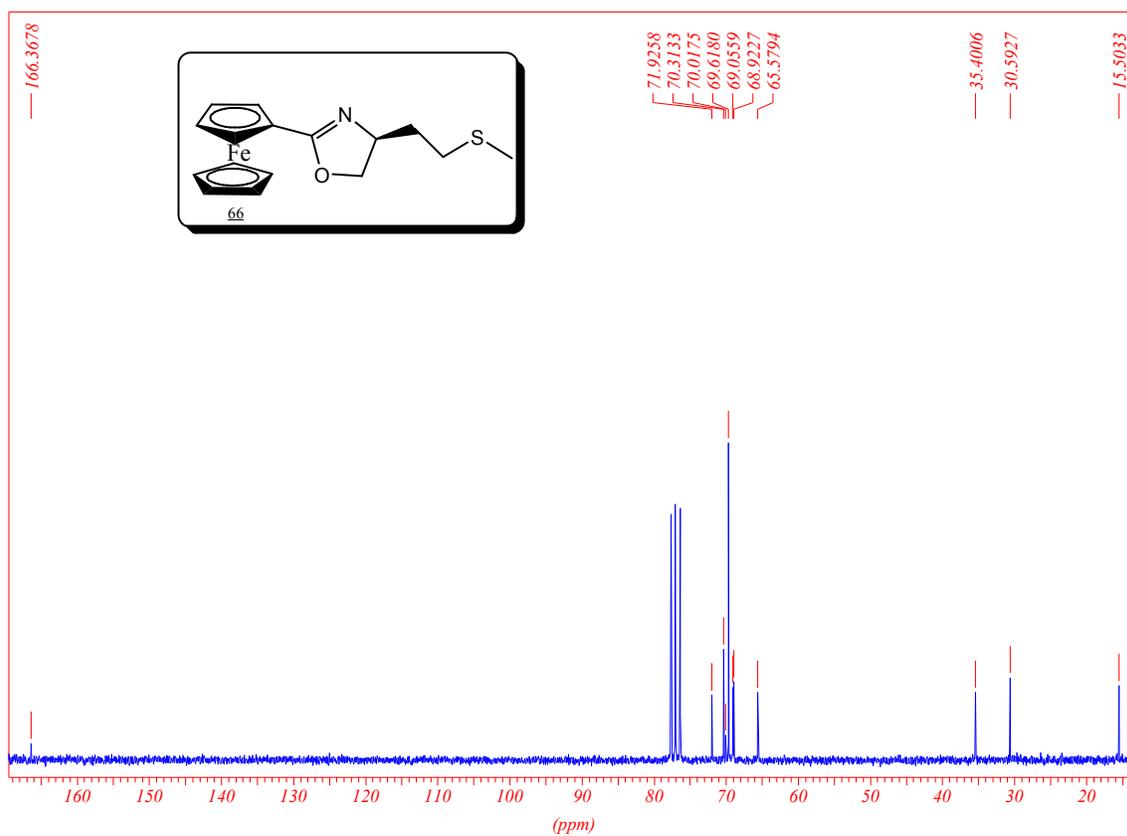
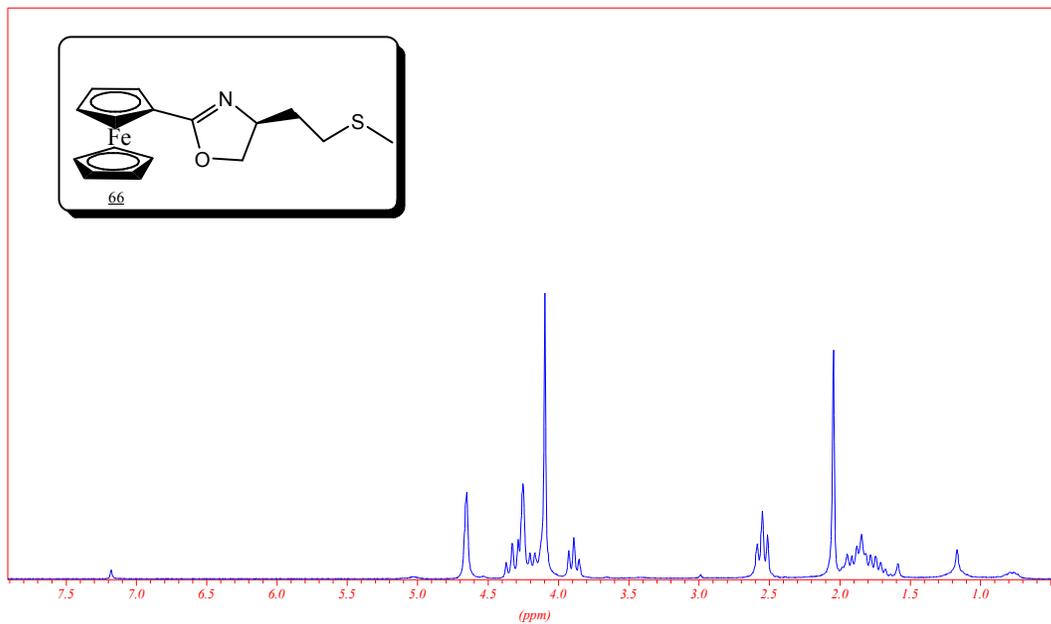
Anexo 04 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **61**

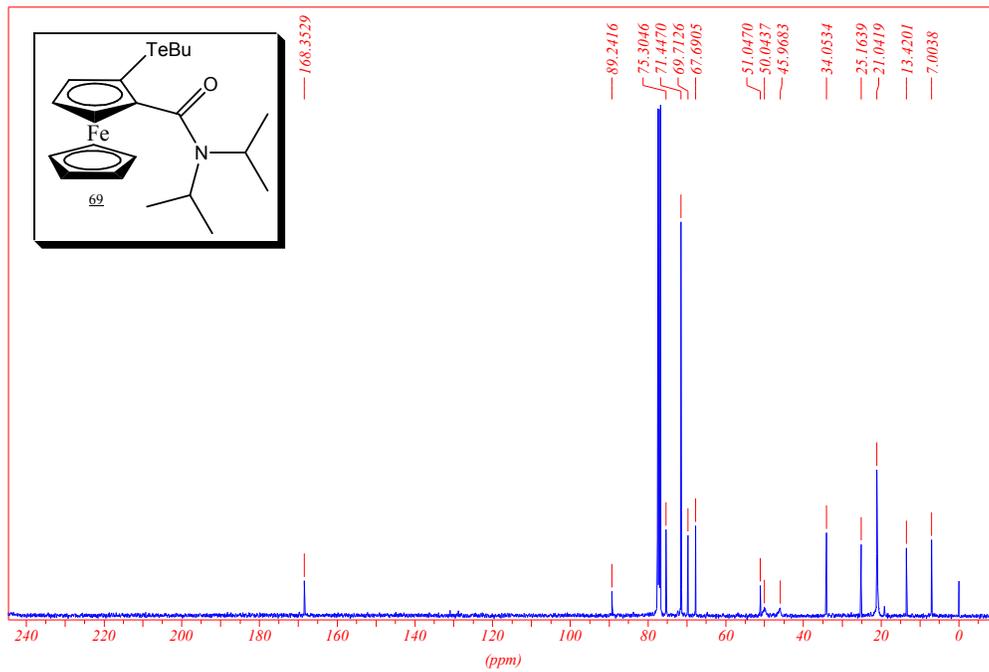
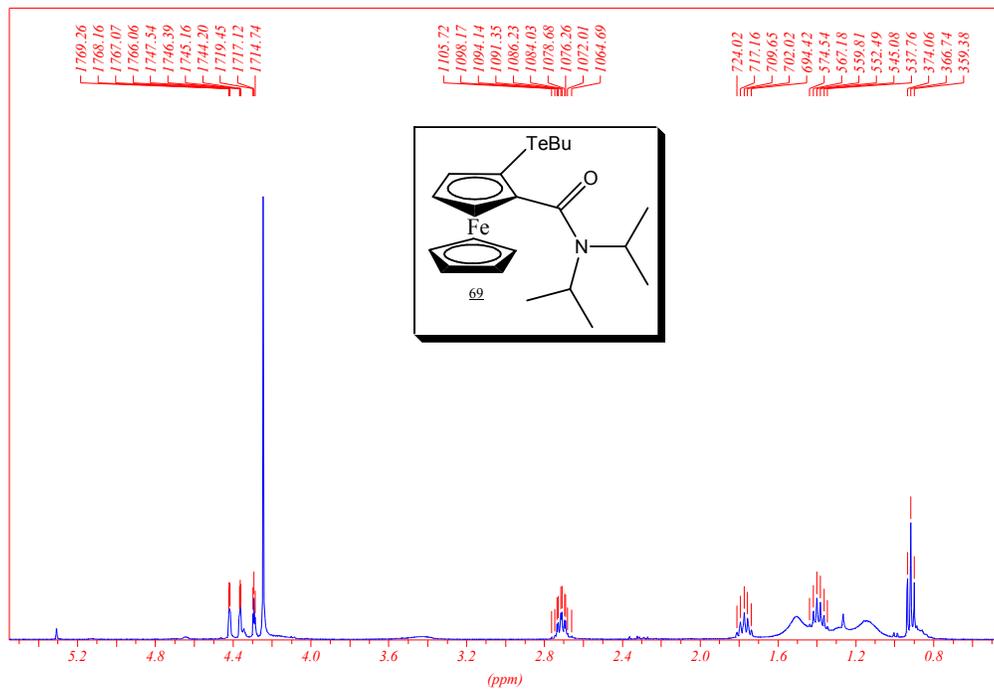
Anexo 05 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **62**

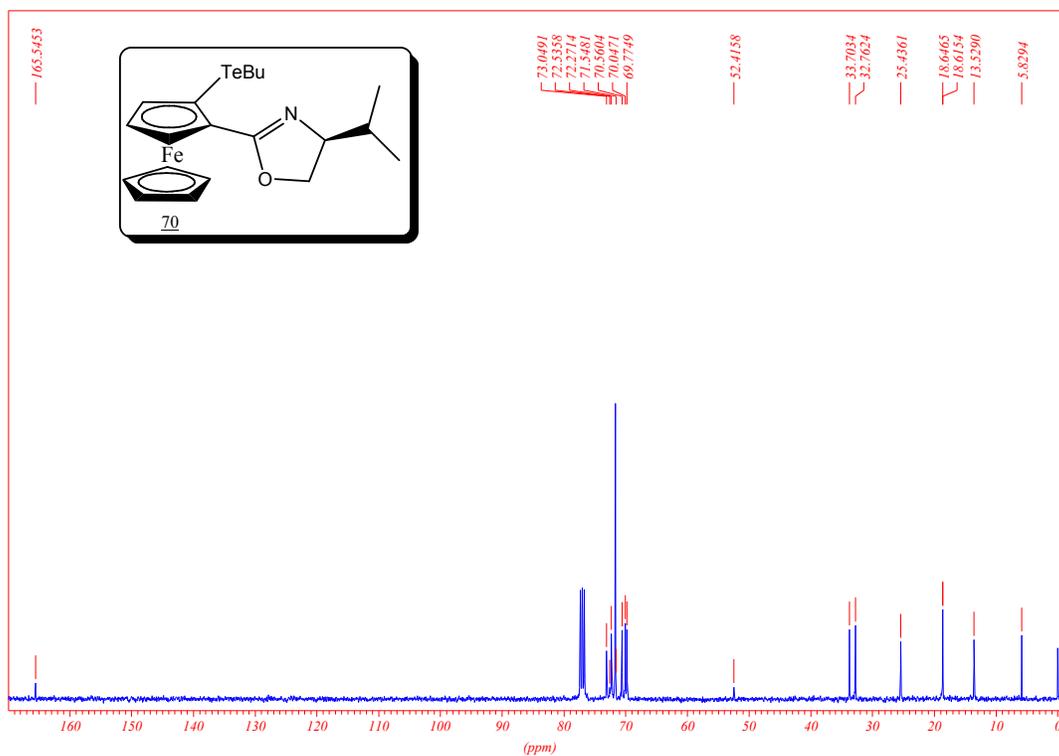
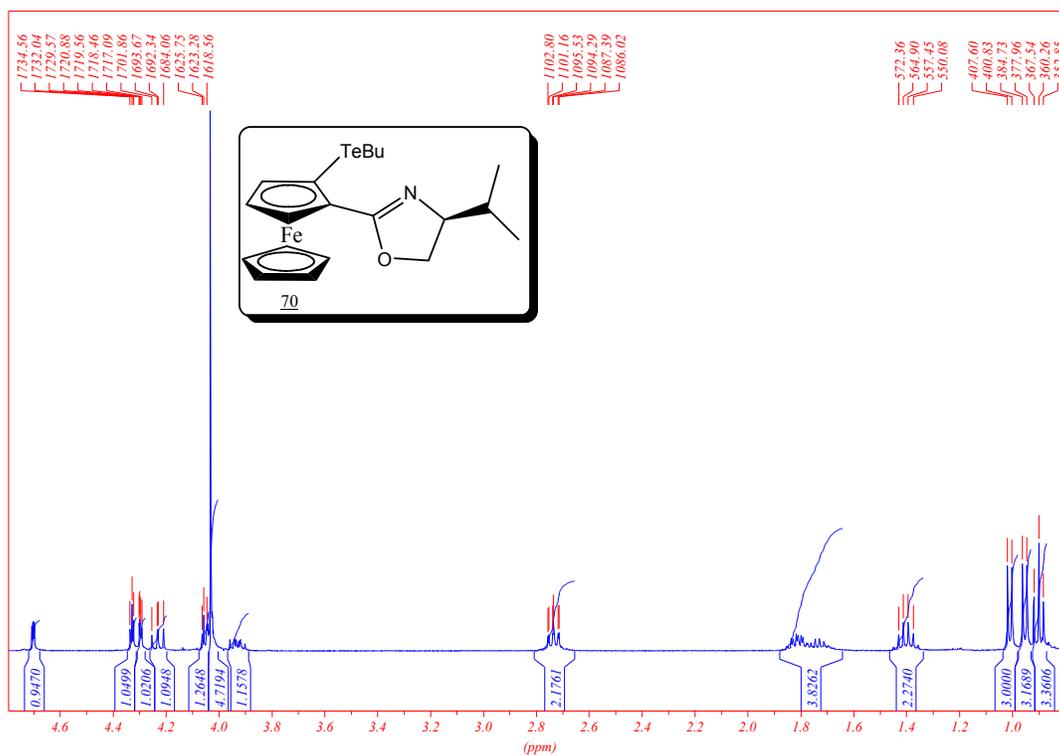
Anexo 06 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **63**

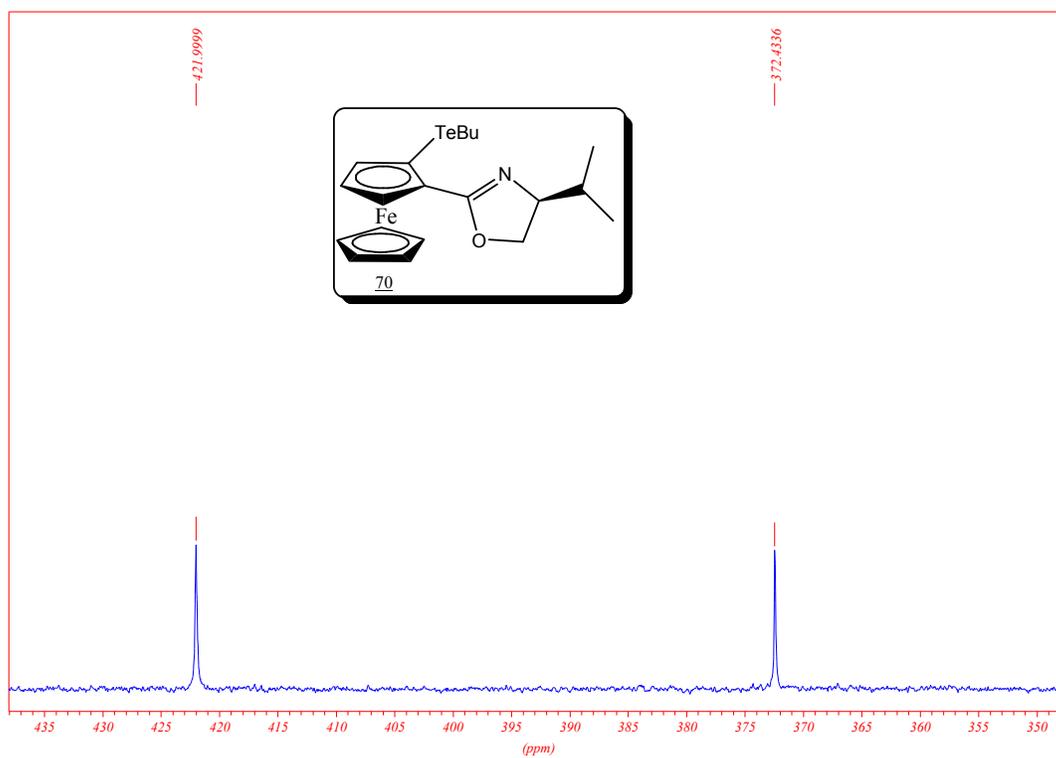
Anexo 07 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **64**

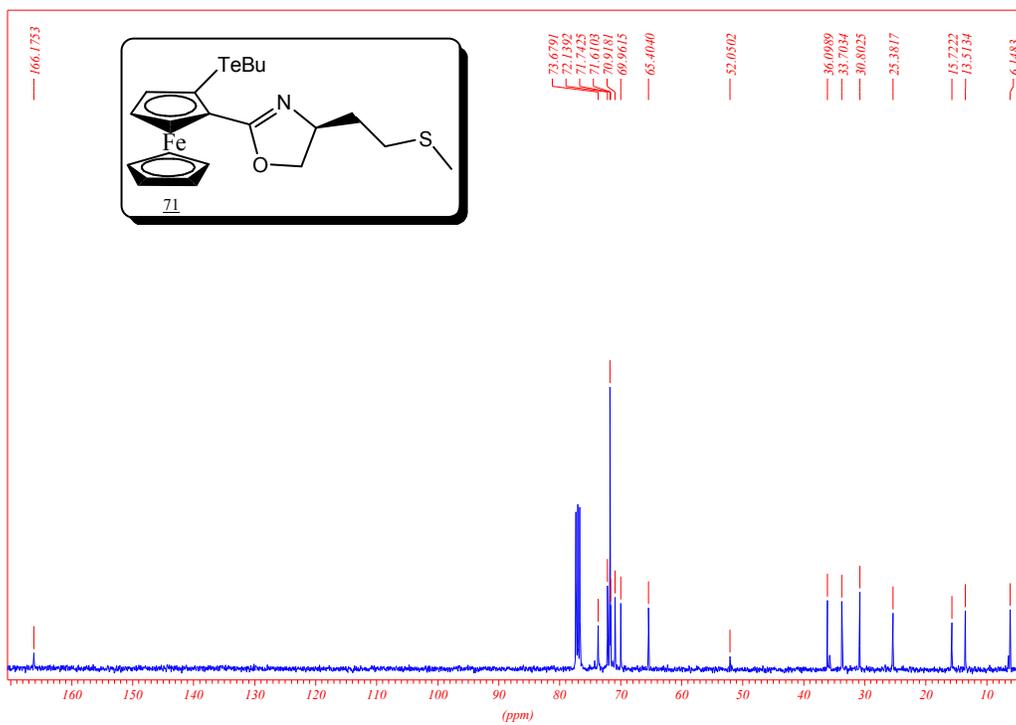
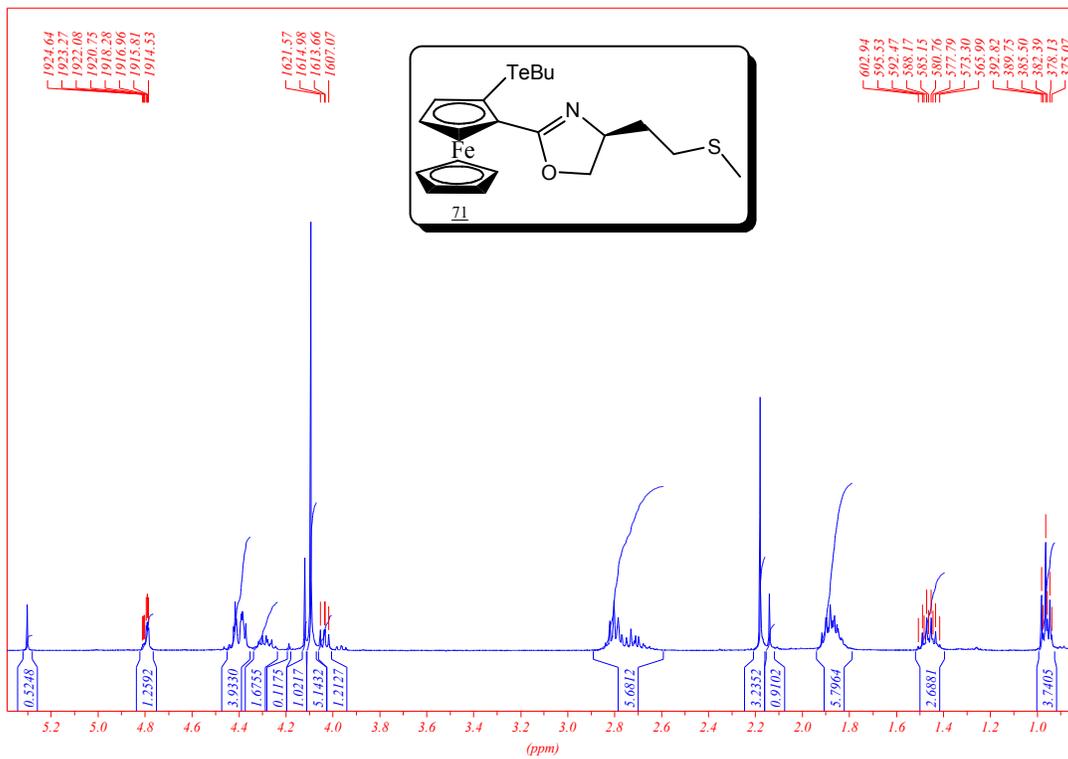
Anexo 08 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **65**

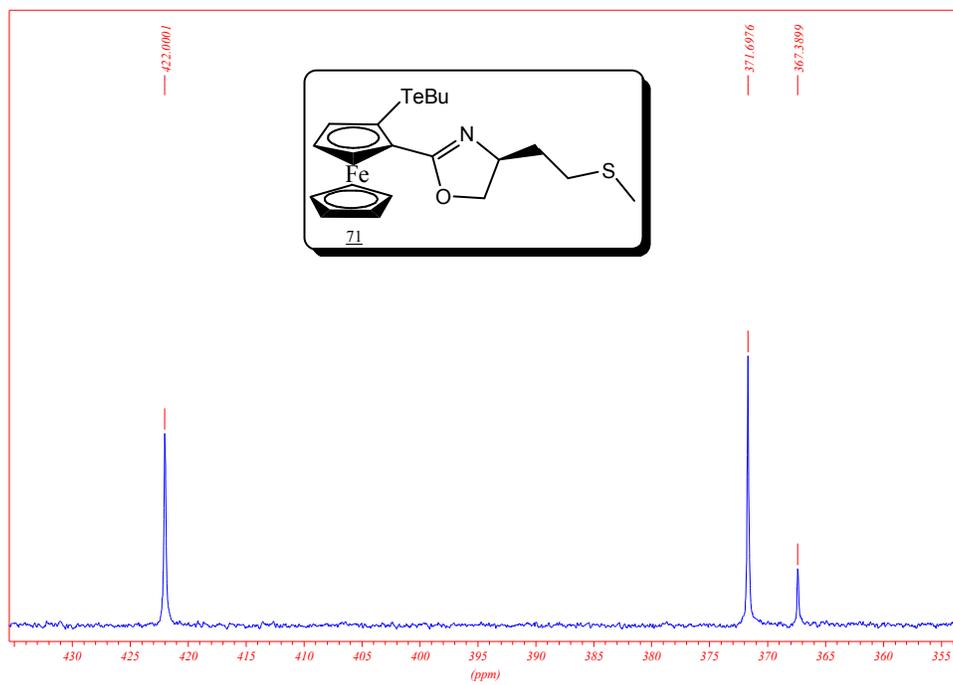
Anexo 09 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **66**

Anexo 10 - RMN de ^1H e ^{13}C do composto **69**

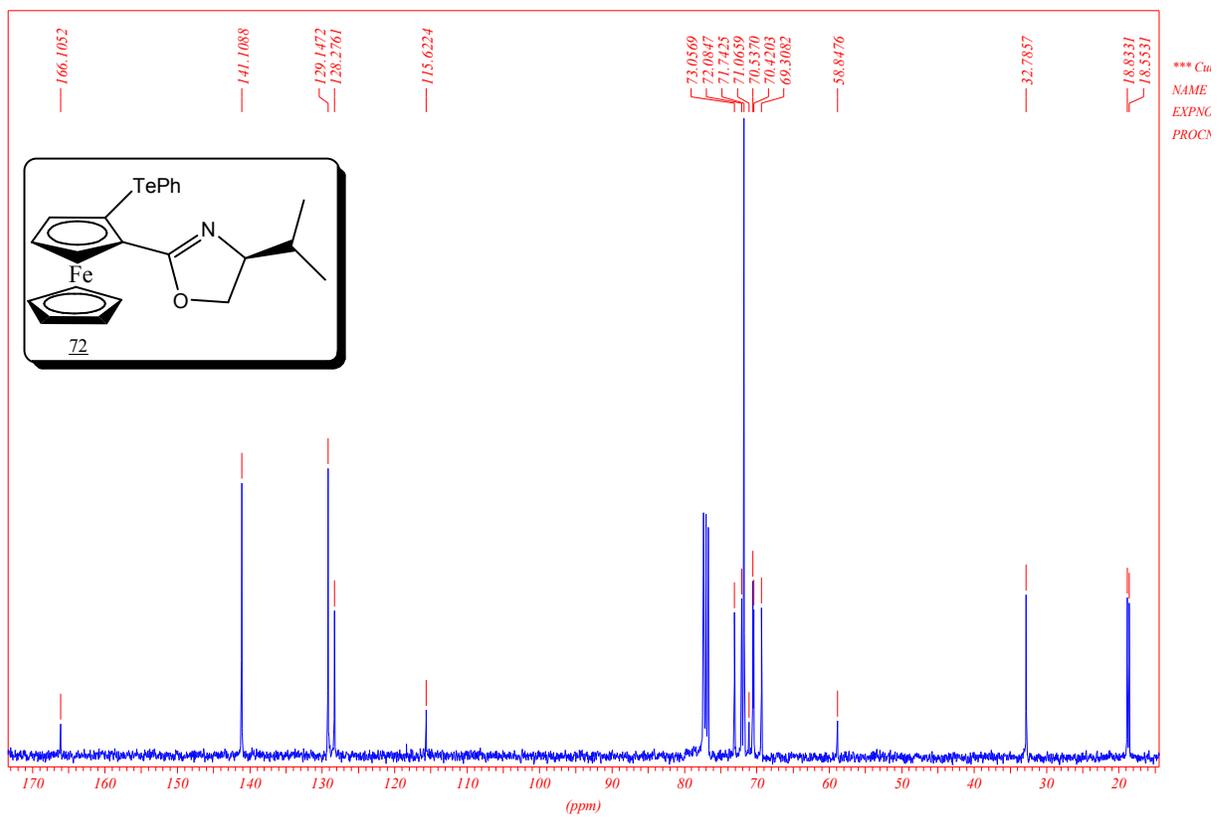
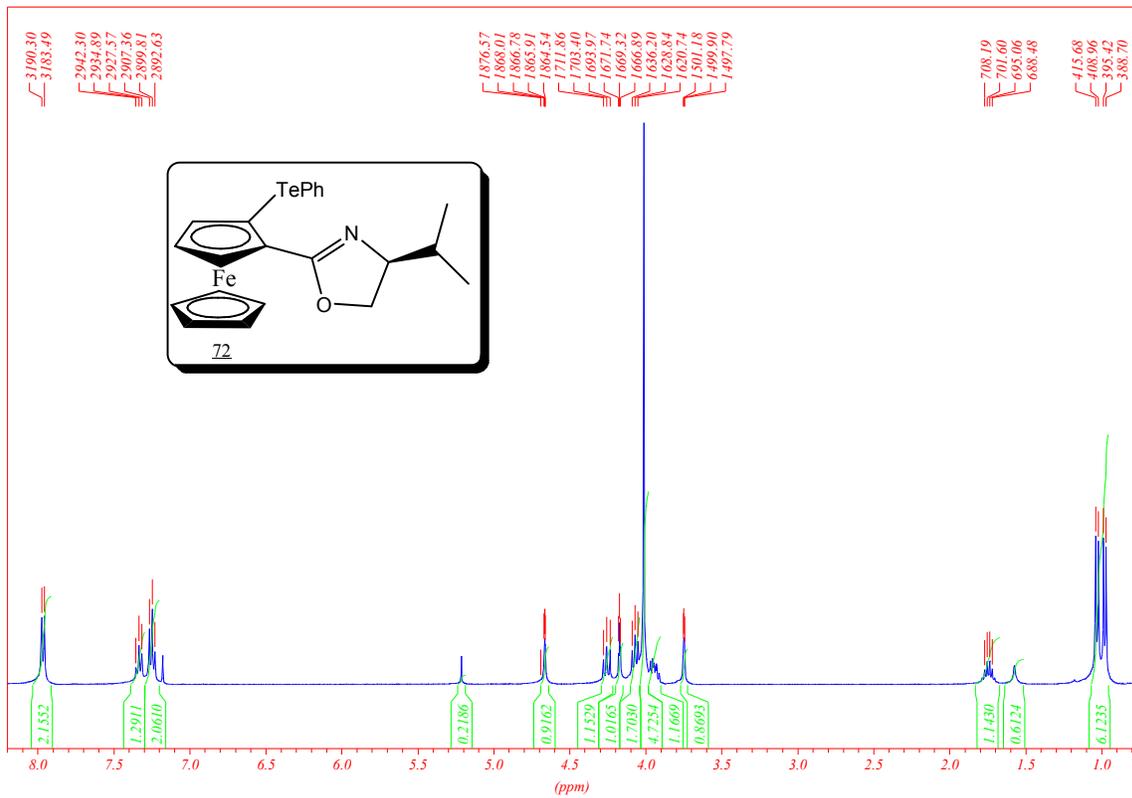
Anexo 11 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto **70**

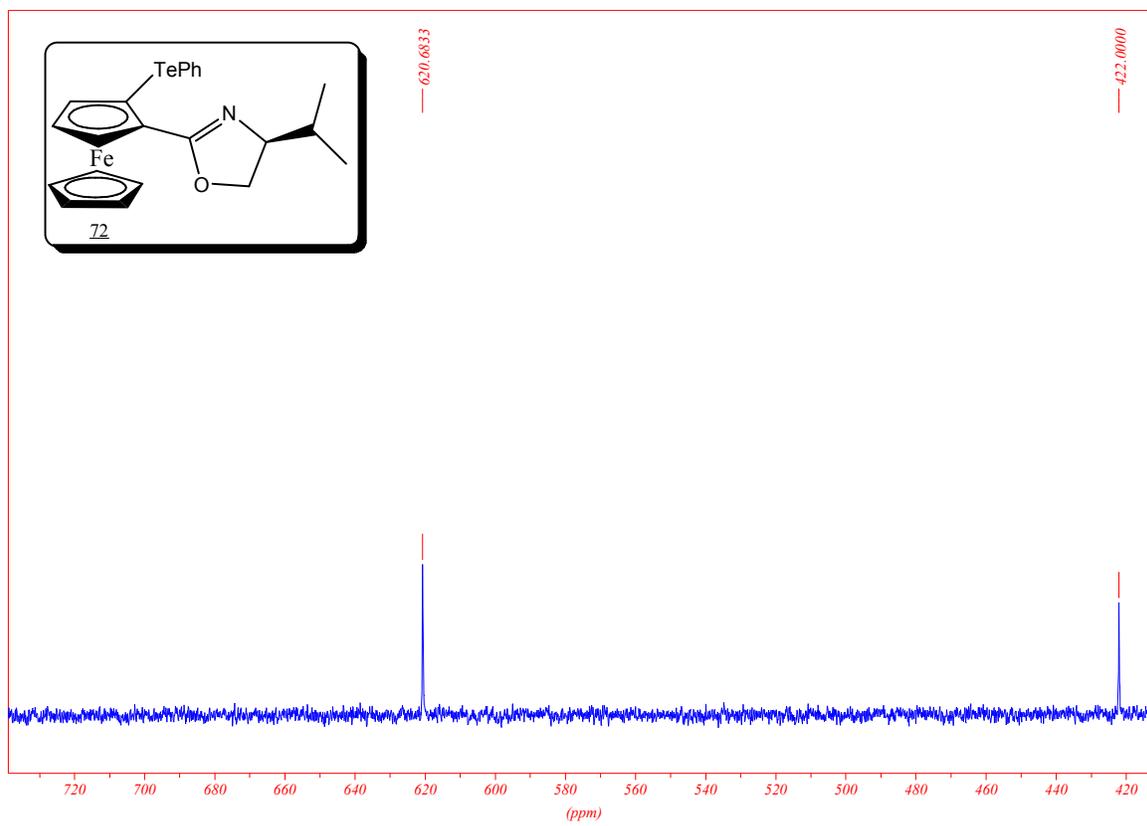


Anexo 12 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto **71**



Anexo 13 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto **72**





Anexo 14 - RMN de ^1H e ^{13}C e ^{125}Te do composto **73**