ROGÉRIO APARECIDO GARIANI

**Preparação de Blocos Quirais Contendo Selênio e Telúrio via
Resolução cinética enzimática em CO₂ supercrítico e
Determinação de Excessos Enantioméricos por RMN de ¹²⁵Te e
calcogenação de olefinas ativadas.**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química (Química
Orgânica)

Orientador: Prof. Dr. João Valdir Comasseto

*Versão Corrigida, conforme Resolução CoPGr 5890. O original se encontra disponível na
Secretária de Pós-Graduação do IQ-USP.*

São Paulo
12/01/2011

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP.

	Gariani, Rogério Aparecido
G232p	Preparação de blocos quirais contendo selênio e telúrio via resolução cinética enzimática em CO ₂ supercrítico e determinação de excessos enantioméricos por RMN de ¹²⁵ Te e calcogenação de olefinas ativadas / Rogério Aparecido Gariani. -- São Paulo, 2011. 259p.
	Tese (doutorado) – Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Comasseto, João Valdir
	1. Compostos de selênio 2. Telúrio : Composto 3. Catálise enzimática 4. Fluido supercrítico : Química verde I. T. II.
Comasseto,	João Valdir, orientador.
	547.05 CDD

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA

**“Preparação de blocos quirais contendo selênio e telúrio via
resolução cinética enzimática em CO₂ supercrítico e
determinação de excessos enantioméricos por RMN de ¹²⁵Te e
calcogenação de olefinas ativadas”**

ROGÉRIO APARECIDO GARIANI

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo
como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências - Área:
Química Orgânica.

Aprovada por:

Prof. Dr. João Valdir Comasseto
Orientador e Presidente

Profa. Dra. Líliliana Marzorati
IQ - USP

Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade
IQ - USP

Prof. Dr. Antonio Luiz Braga
UFSC

Prof. Dr. Cristiano Raminelli
UFGD

SÃO PAULO
22 de fevereiro de 2011

Dedico este trabalho àqueles que, incondicionalmente, sempre fizeram o possível e o impossível para que eu chegasse até aqui e conquistasse tudo que conquistei até o presente momento. Aos meus pais, Nelson, Elisabete e minha irmã todo o meu amor, respeito, carinho e gratidão.

À minha esposa que tanto AMO.

Agradecimentos

** Deus.*

** Ao meu orientador Prof. João Valdir Comasseto, pela oportunidade de fazer parte de seu grupo de pesquisa.*

** Aos Professores Fabio Simonelli, Reinaldo Bazito, pela parceria nos trabalhos em colaboração.*

** Aos Professores da banca do Exame de Qualificação, Prof. Dr. Leandro Helgueira, Prof. Dra. Liliane Marzorati e Prof. Dr. Claudio de Vitta.*

** Aos Professores da banca do Exame de Defesa de Tese.*

** A todos os colegas e amigos do Laboratório de Selênio e Telúrio, pelo convívio prazeroso, pelas discussões científicas e inesquecíveis momentos de descontração: Renan S. Ferrarini, Fabiano T. Toledo, Patrícia Bulegon, Bruno Sousa, Marcio W. Paixão, Fabrício Vargas, Cristiano Raminelli, Joel S. dos Reis, Marcio da Silva, Artur F. Kepler, Fernando Luengo, Morilo Cosmo, Marcos V. Anchilia (ML), Fabio (Zetão), Leandro (Japa), Rafaela Carmona, Tatiana, Rebeca.*

** Ao Técnico Alexandre Sardelli, ‘O homem da grana e Administrador do laboratório.’ Sem ele, o laboratório não estaria em destaque.*

** À Dona Rosa Maria do Nascimento, pelo cuidado com os alunos, sempre trazendo pudim para nós. Sem citar o saboroso CAFÉ de todos os dias, que fazia mais sucesso do que a máquina de café expresso adquirida pelo laboratório.*

** A todos os colegas do Laboratório de Biocatálise, Prof. Leandro Helgueira de Andrade pelas discussões científicas, conselhos e amizade ao longo destes 4 anos. Aos alunos Piovan, Tiago Barcelos, Priscila, Patrícia Bulegon, Edna, Joel S. dos Reis, Alexandre, Lidiane, Moranguinho, etc.*

** Aos colegas do Laboratório GPQVA, que sempre me auxiliaram e me acolheram muito bem.*

** Ao Prof. Dr. Anderson Barison, e à Doutoranda Carol W. da Silva, da Universidade Federal do Paraná (UFPR), pelas análises de Ressonância Magnética Nuclear – RMN, bem como pela parceria em alguns trabalhos.*

** Ao Prof. Dr. Alcindo A. dos Santos, pelos conselhos e amizade, desde a época da UFPR.*

** Ao pessoal da Central Analítica do IQ-USP, especialmente a Cristiane e Miriam Uemi, por estarem disponível a qualquer momento auxiliando nas análises.*

** A todos os funcionários da Manutenção do IQ-USP, por toda atenção e hospitalidade durante o período em que necessitava de ajuda.*

** Ao Técnico do Almoxarifado David por toda ajuda e paciência.*

** A todos os meus amados familiares, que sempre me apoiaram, incentivaram, torceram, e vibraram comigo por cada passo dado e por cada vitória alcançada.*

** A todos meus queridos amigos, suporte nas horas difíceis e companheiros nos momentos de alegria. Em especial Rafael Soldi, Vanessa dos Anjos e Elias Tauchert*

** A Prof. Dr. Hélio A. Stefani e seu grupo pela amizade e apoio durante meu doutorado.*

** Ao Prof. Dr. Diogo Lüdtke, pela ajuda meu muito obrigado. Um especial obrigado a seu grupo pela amizade e apoio, à Ana Dionéia e ao Hugo Braga.*

** Aos amigos dos mais diversos laboratórios do Instituto de Química da USP: Bernardo, Derisvaldo, Lídia, Íris, Eloisa, Fernanda, Graziela, etc.*

** A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a elaboração deste trabalho.*

** A FAPESP pela bolsa concedida.*

i. Lista de Abreviaturas

AQD	agente quirál de derivatização
ASQ	agente de solvatação quirál
B ₀	campo magnético estático
<i>c</i>	conversão
CALB	Candida Antarctica fração B
CLAE	cromatografia líquida de alta eficiência
DCM	diclorometano
DMF	dimetil formamida
<i>E</i>	razão enantiomérica
<i>e.e.</i>	excesso enantiomérico
eq.	equivalente
GDM	grupo dirigente de metalação
h	horas
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de acoplamento
<i>k</i>	constante de equilíbrio
<i>k_{cat}</i>	turnover
<i>k_M</i>	constante de Michaelis-Menten
<i>K_R</i>	constante de equilíbrio do enantiômero (R)
<i>K_S</i>	constante de equilíbrio do enantiômero (S)
LI	líquido iônico
MBH	Morita-Baylis-Hillman
min.	minutos
p.e.	ponto de ebulição
P _c	pressão crítica
PEA	feniletilamina
Ph	grupo fenila
PPL	lipase do pâncreas de porco

ppm	parte por milhão
ps	pico segundo
PSL	Amano Lipase PS, de <i>Burkholderia cepacia</i>
RCD	resolução cinética dinâmica
RCE	resolução cinética enzimática
RMN	ressonância magnética nuclear
RQD	reagente quirál de deslocamento
RSM	metodologia de superfície de resposta
t.a.	temperatura ambiente
T _c	temperatura crítica
THF	tetraidrofurano
TMEDA	tetrametiletilenodiamina
δ	deslocamento químico em ppm
$\Delta\delta$	variação do deslocamento químico

I. LISTA DE ABREVIATURAS	VIII
II. RESUMO	XIV
III. ABSTRACT	XVI
IV. INTRODUÇÃO GERAL	18
CAPÍTULO 1 - RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM CO₂ SUPERCRÍTICO	22
1.1. INTRODUÇÃO	22
1.1.1. Importância de moléculas quirais	22
1.1.2. Biocatálise – Resolução Cinética enzimática	24
1.1.2.1 Enantiosseletividade da lipase em solvente orgânico	26
1.1.2.2 Enzimas em solvente orgânico	27
1.1.3. Propriedades dos fluídos supercríticos	28
1.1.4. Propriedades do biocatalizador Novozyme 435	31
1.2 OBJETIVOS	34
1.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
1.3.1 Substratos estudados	34
1.3.2 Planejamento experimental	36
1.3.3 Análise dos resultados obtidos no Planejamento Estatístico	40
1.3.3.1 Ajuste do modelo polinomial Doehlert	40
1.3.3.2 Análise dos gráficos obtidos no Planejamento Estatístico	41
1.3.3.3 Resolução de teluretos vinílicos	49
1.3.4 Planejamento Estatístico para o γ -hidróxi teluretos	55
1.3.5 Planejamento Composto Central - Estrela	57
1.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
CAPÍTULO 2 – DETERMINAÇÃO DE EXCESSO ENANTIOMÉRICO VIA RMN DE ¹²⁵Te	63
2.1 INTRODUÇÃO	63
2.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de ¹²⁵ Te	67
2.1.2 Deslocamento químico	68
2.1.3 Constantes de acoplamento	69
2.1.4 Aplicações estereoquímicas	69
2.1.5 Preparação de ferrocenos com quiralidade planar	70
2.1.6. Primeiro estudo com novas sondas de ferrocenos quirais em RMN de ¹²⁵ Te	72
2.2 OBJETIVOS	76
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
2.3.1 Preparação de novas sondas oxazolínicas	77
2.3.1.1 Etapa 1	77
2.3.1.2 Etapa 2	78
2.3.1.3 Etapa 3	79
2.3.2 Preparação de novas sondas N,N-dialquil-ferrocenocarboxiamida	81
2.3.2.1 Distorções no espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C da N,N-diciclohexil ferrocenocarboxiamida	81
2.3.2.2 Distorções no espectro de RMN de ¹ H e ¹³ C da N,N-dietilferroceno carboxiamida	83
2.3.3. Obtenção da 2-Butilteluro-N,N-diciclohexil-ferrocenocarboxiamida	85
2.3.4. Obtenção da 2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida	88
2.3.5. Obtenção das carboxiamidaferrocenos contendo Si e P em sua estrutura	89
2.3.6. Preparação de substratos modelos para o estudo em RMN de ¹²⁵ Te	90
2.4 ESTUDO DE RMN DE ¹²⁵ Te COM AS SONDAS PREPARADAS	91
2.4.1. Estudos Iniciais	92

2.4.2 Interação sondas x substratos – variação na estrutura do substrato.....	94
2.4.3 Interação sondas x substratos – variação na estrutura da sonda.....	97
2.4.4 Interação sondas x substratos – ésteres.....	100
2.5 CONCLUSÃO	105
CAPÍTULO 3.....	107
3.1 GERAÇÃO ONE POT DE TIOIS E SUA ADIÇÃO EM ACCEPTORES DE MICHAEL	107
3.1.1 Introdução.....	107
3.1.2 Objetivo.....	108
3.1.3 Resultados e discussão	108
3.1.4 Considerações finais.....	112
3.2. REAÇÕES TRI-COMPONENTE.....	113
3.2.1. Introdução.....	113
3.2.2. Objetivo.....	114
3.2.3. Resultados e discussão	115
3.2.4. Considerações finais.....	125
3.2.5. Estudo com diferentes Olefinas ativadas	126
3.2.6. Considerações finais.....	136
4. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS – MATERIAIS E MÉTODOS	138
4.1. PROCEDIMENTO GERAL: B-HIDRÓXI-CALCOGENETOS.....	139
4.1.1. 1-(fenilsulfanil)propan-2-ol (1.1):.....	140
4.1.2. 1-(fenilselanil)propan-2-ol (1.3):.....	140
4.1.3. 1-(feniltelanil)propan-2-ol (1.5):.....	140
4.1.4. acetato de 1-(fenilsulfanil)propan-2-ila (1.2):	141
4.1.5. acetato de 1-(fenilselanil)propan-2-ila (1.4):	141
4.1.6. acetato de 1-(feniltelanil)propan-2-ila (1.6):	141
4.2. RESOLUÇÃO CINÉTICA ENZIMÁTICA EM CO ₂ -SC CONDIÇÃO OTIMIZADA	142
4.3. PROCEDIMENTO GERAL: OBTENÇÃO DOS TELURETOS VINÍLICOS	142
4.4.1 Redução dos teluretos vinílicos	142
4.4.1.1. 4-(butiltelanil)-4-fenilbut-3-en-2-ol (1.10)	143
4.4.1.2. Acetato de (Z)-4-(butiltelanil)-4-fenilbut-3-en-2-ila (1.14).....	143
4.4.1.3. 4-(butiltelanil)-but-3-en-2-ol (1.7).....	144
4.4.1.4. Acetato de (Z)-4-(butiltelanil)-but-3-en-2-ila (1.11)	144
4.4.1.5. 4-(butiltelanil)-oct-3-en-2-ol (1.8)	145
4.4.1.6. Acetato de (Z)-4-(butiltelanil)-oct-3-en-2-ila (1.12).....	145
4.4.1.7. 4-(butiltelanil)-dec-3-en-2-ol (1.9)	146
4.4.1.8. Acetato de (Z)-4-(butiltelanil)-dec-3-en-2-ila (1.13)	146
4.5. PROCEDIMENTO GERAL: DETERMINAÇÃO EM RMN.....	147
4.6. PREPARAÇÃO DA N,N-DIISOPROPILFERROCENOCARBOXIAMIDA (2.6).....	147
4.7. PREPARAÇÃO DA N,N-DIISOPROPIL 2-(DIFENILFOSFINA) FERROCENO CARBOXIAMIDA (2.20)	148
4.8. PREPARAÇÃO DA N,N-DIISOPROPIL 2(TRIMETILSILIL) FERROCENO CARBOXIAMIDA (2.21).....	148
4.9. PREPARAÇÃO DA DIETILAMIDA-FERROCENO (2.18) [CAS: 126757-23-1]	149
4.10. PREPARAÇÃO DA DICICLOHEXILAMIDA-FERROCENO (2.16) [CAS 331651-71-9]	150
4.11. PREPARAÇÃO DA 2-ORGANOÍLTELURO-N,N-DIALQUILFERROCENO CARBOXIAMIDA (RACÊMICO)	150
4.11.1. Preparação da 2-n-butilteluro-N,N-dietilferroceno carboxiamida (2.19)	150
4.11.2. Preparação da 2-n-butilteluro-N,N-diciclohexilferroceno caboxiamida(2.17).....	151
4.12. PREPARAÇÃO DA 2-ORGANOILTELURO-N,N-DIALQUILFERROCENO CARBOXIAMIDA (ÓPTICAMENTE	152
ATIVA)	152
4.12.1. Preparação da (+)-2-n-butilteluro-N,N-dietilferroceno carboxiamida (2.19)	152

4.12.2. Preparação da (+)-2- <i>n</i> -butilteluro- <i>N,N</i> -diciclohexilferroceno caboxiamida (2.17)	153
4.13. PREPARAÇÃO DAS β -HIDRÓXI-AMIDAS FERROCENO (2.13)	153
4.14. PREPARAÇÃO DO OXAZOLINILFERROCENO (2.14, 2.15)	154
4.15. PREPARAÇÃO DO 2-ORGANOILTELURO-OXAZOLINILFERROCENO (2.14A, 2.14B, 2.15A E 2.15B)	155
4.16. PROCEDIMENTO GERAL DA PREPARAÇÃO DE TIÓIS	158
4.16.1. 3-(butilsulfonyl)ciclohexanona (3.4a) [CAS: 505062-31-7]	159
4.16.2. (Z)-3-(butilsulfonyl)acrilato de etila [CAS: 875822-74-5]	159
4.16.3. 4-(butilsulfonyl)butan-2-ona [CAS: 69688-97-7]	159
4.16.4. 3-(butilsulfonyl)propanoato de etila [CAS: 68298-26-0]	160
4.16.5. 3-(butilsulfonyl)-4,4-dimetilciclohexanona [CAS: 50987-48-9]	160
4.16.6. 1, 3-difenil-3-(butilsulfanyl)propan-1-ona [CAS: 21205-11-8]	160
4.16.7. (5R)-2-(butilsulfanyl)propan-2-il)-5-metilciclohexanona	161
4.16.8. 3-(butilsulfanyl)propanonitrila [CAS: 51771-37-0]	161
4.16.9. 3-(butilsulfanyl)-3-fenilpropan-1-ol	162
4.16.10. 3-(butilsulfanyl)propan-1-ol [CAS: 26901-99-5]	162
4.17. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS REFERENTES ÀS REAÇÕES MULTICOMPONENTES	163
4.17.1. Procedimento geral para a calcogenação de alcenos	163
4.17.2. 2-((butilselanil)metil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanonitrila (3.18)	163
4.18. PROCEDIMENTO GERAL PARA ELIMINAÇÃO DE SELENÓXIDO COM H ₂ O ₂	164
4.18.1. 2-((4-clorofenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (3.29) [CAS: 22056-04-8]	164
4.19. PROCEDIMENTO GERAL PARA ELIMINAÇÃO DE SELENÓXIDO COM ^t BuOOH	165
4.20. PROCEDIMENTO ONE-POT PARA A PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE BAYLIS-HILLMAN	165
4.20.1. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanoato de metila (3.10)	166
4.20.2. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (3.7)	166
4.20.3. 2-((butilselanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanoato de metila (3.9)	167
4.20.4. 3-(butilselanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanoato de metila (3.11)	167
4.20.5. 2-((butiltelanil)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (3.6)	167
4.20.6. 2-((butilsulfanyl)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanoato de metila (3.8)	168
4.20.7. 2-((butilsulfanyl)metil)-3-hidróxi-3-fenilpropanonitrila (3.5)	168
4.20.8. 3-hidróxi-2-metilenohexanonitrila (3.31) [CAS: 19362-93-7]	168
4.20.9. 3-hidróxi-4,4-dimetil-2-metilenopentanonitrila (3.32)	169
4.20.10. 2-(hidróxi(fenil)metil)acrilonitrila (3.22) [CAS: 19362-96-0]	169
4.20.11. 2-(hidróxi(3-nitrofenil)metil)acrilonitrila (3.23) [CAS: 22056-06-0]	169
4.20.12. 2-(hidróxi(4-nitrofenil)metil)acrilonitrila (3.24) [CAS: 127489-24-1]	170
4.20.13. 2-(hidróxi(<i>m</i> -toluil)metil)acrilonitrila (3.27) [CAS: 1019386-94-7]	170
4.20.14. 2-(hidróxi(<i>p</i> -toluil)metil)acrilonitrila (3.28) [CAS: 22141-39-5]	170
4.20.15. 2-((4-etóxi)fenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (3.26) [CAS: 925208-38-4]	171
4.20.16. 2-(furan-2-il(hidróxi)metil)acrilonitrila (3.30) [CAS: 222179-55-7]	171
4.20.17. 2-((2-bromo-6-metilfenil)(hidróxi)metil)acrilonitrila (3.25)	171
4.20.18. 2-(butilselanilmetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidróxiopropanoato de metila (3.18)	171
4.20.19. 2-((<i>p</i> -clorofenil)(hidróxi)metil)acrilato de metila (3.29) [CAS: 156019-01-1]	172
4.20.20. (E/Z)-2-((<i>p</i> -clorofenil)(hidróxi)metil)but-2-enoato de metila (3.11a) [CAS: 221655-11-4]	172
4.20.21. (Z)-3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)acrilato de etila (3.54)	173
4.20.22. (Z)-3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)but-2-enoato de etila (3.55)	173
4.20.23. 2-(butiltelanilmetil)-3-(hidróxi- <i>N,N</i> -diisopropil-3-fenilpropanamida (3.52)	173
4.20.24. 2-(butilselanilmetil)-3-(hidróxi- <i>N,N</i> -diisopropil-3-fenilpropanamida (3.51)	174
4.20.25. 3-(butilselanil)-1-(fenil-2-(fenilsulfonyl)propan-1-ol (3.49)	174
4.20.26. 3-(butiltelanil)-1-(fenil-2-(fenilsulfonyl)propan-1-ol (3.50)	175

4.20.27. 3-(butilselanil)-1-fenil-2-(fenilsulfinil)propan-1-ol (3.47)	175
4.20.28. 3-(butilsulfanil)-1-fenil-2-(fenilsulfinil)propan-1-ol (3.46)	175
4.20.29. 3-(butiltelanil)-1-(4-metóxifenil)-2-(fenilsulfonil)propan-1-ol ()	176
4.20.30. 2-(butilsulfanilmetil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (3.21a)	176
4.20.31. 2-(butilselanilmetil)-3-hidróxi-4,4-dimetilpentanonitrila (3.21)	176
4.20.32. 3-(butiltelanil)-2-(hidróxi(fenil)metil)butanonitrila (3.56)	177
5. ESPECTROS	178
5.1 REFERENTE AO CAPÍTULO 1	178
5.2 REFERENTE AO CAPÍTULO 2	190
5.3 REFERENTE AO CAPÍTULO 3	204
6. ÍNDICE DE ESQUEMAS, FIGURAS E TABELAS	249
7. CURRÍCULO LATTES	255

ii. Resumo

Gariani, R. A. **Preparação de Blocos Quirais Contendo Selênio e Telúrio via Resolução cinética enzimática em CO₂ supercrítico e Determinação de Excessos Enantioméricos por RMN de ¹²⁵Te e calcogenação de olefinas ativadas.** 2011. (258p). Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Esta tese está dividida em três capítulos:

Primeiro capítulo - *Resolução cinética enzimática de sulfetos, selenetos e teluretos em CO₂ supercrítico.* Inicialmente, a estabilidade dos β-hidróxi organocalcogenetos foi avaliada em CO₂ supercrítico. Como a variação da pressão e temperatura afeta a densidade do fluido de forma não linear, um estudo sistemático foi realizado para avaliação desses parâmetros, visando altos excessos enantioméricos para os β-hidróxi-sulfetos e -selenetos, os quais foram determinados por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Os β-hidróxi-teluretos não se apresentaram estáveis sob as mesmas condições. Desta maneira, um novo método para determinar o excesso enantiomérico dos β-hidróxi-teluretos foi desenvolvido, utilizando RMN de ¹²⁵Te.

Capítulo 2 - *Utilização de teluroferrocenos quirais como sondas quirais para a determinação de excessos enantioméricos usando RMN de ¹²⁵Te.* Teluroferrocenos quirais, substituídos por grupos amidas, oxazolinas e aminas foram preparados. Tais moléculas contendo telúrio interagem com amostras quirais, formando complexos diastereoisoméricos, nos quais os átomos de telúrio são submetidos a diferentes ambientes químicos, o que resulta em diferentes deslocamentos químicos para cada complexo diastereoisomérico. A integração dos sinais de ¹²⁵Te permite a determinação do excesso enantiomérico de amostras quirais.

Terceiro capítulo – *Calcogenação de olefinas ativadas*. Organocalcogenolatos de lítio gerados *in situ* reagiram com olefinas ativadas. Na presença de uma fonte de prótons, foram formados os calcogenetos β-funcionalizados. Em meio anidro, o enolato intermediário pode ser capturado com compostos carbonílicos em reações *tandem* tri-componentes, gerando precursores de Morita-Baylis-Hillman, quando Y = S, Se.

Palavras chaves: Biocatálise, RMN de ¹²⁵Te, CO₂ supercrítico, reação multicomponente, reação de Morita-Baylis-Hillman.

iii. Abstract

Gariani, R. A. **Preparation of chiral building blocks containing S, Se and Te via kinetic enzymatic resolution in supercritical CO₂, enantiomeric excess determinations by ¹²⁵Te NMR, and chalcogenation of activated olefines.** 2011. (258p.). PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

This thesis contains three chapters:

1st chapter – *Kinetic enzymatic resolution of sulfides, selenides and tellurides in supercritical CO₂.* Initially, the stability of the β-hydroxy organochalcogenides in supercritical CO₂ was evaluated. As the variation in the pressure and temperature affect the fluid density in a non-linear way, a systematic study on the influence of these parameters was performed, aiming a high enantiomeric excess for the products. The enantiomeric excesses of the β-hydroxy sulfides and selenides were determined by high performance chiral liquid chromatography (HPLC). The β-hydroxy tellurides were not stable under the same conditions. In view of this fact, a new method to determine the enantiomeric excess of the β-hydroxy tellurides was developed, using ¹²⁵Te NMR spectroscopy for this end.

2nd chapter – *Use of chiral telluroferrocenes as chiral probes for the enantiomeric excess determination using ¹²⁵Te NMR spectroscopy.* Chiral telluroferrocenes, substituted by amides, oxazolines and amines were prepared. These chiral tellurium containing molecules interact with chiral samples, forming diastereomeric transient complexes in which the tellurium atoms are submitted to different chemical environments, what leads to different ¹²⁵Te chemical shifts for each diastereomeric complex integration of the ¹²⁵Te NMR spectra allowing the determination of the enantiomeric excess of the chiral samples.

3rd chapter – *Chalcogenation of activated olefines*. In situ generated lithium organochalcogenolates were reacted with activated olefines. In the presence of a proton source, the β -functionalized chalcogenides were formed. Under anhydrous conditions, the intermediate enolate can be trapped with carbonyl compounds in a three components process to give precursors of Morita-Baylis-Hillman adducts when Y = S, Se.

Keywords: Biocatalysis, ^{125}Te NMR, supercritical CO_2 , multicomponent reaction, Morita-Baylis-Hillman reaction.

iv. Introdução Geral

Os químicos sintéticos atualmente se defrontam com três problemas cruciais, de cuja solução depende, em grande parte, a melhoria da qualidade de vida da população e a própria sobrevivência do planeta. Esses problemas são a Questão Ambiental¹, a Tecnologia Quiral² e a pureza ótica³. O primeiro problema está associado à produção desordenada de rejeitos químicos pela indústria, haja visto que, considerando apenas as indústrias de química fina e a de produção de fármacos elas chegam a gerar cerca de 100 kg de rejeitos por kg de produto final, sendo esses rejeitos, em grande parte, nocivos e não biodegradáveis. Já foram propostas várias soluções para esta situação, que no entanto, estão sendo implementadas muito lentamente. Uma das alternativas para as sínteses mais poluentes é a catálise homogênea, usando complexos metálicos; outra é a biocatálise, usando enzimas, que podem ser isoladas ou fazer parte de um microrganismo. Esta última abordagem é extremamente atraente, pois as enzimas e os microrganismos são biodegradáveis e agem cataliticamente sobre os substratos orgânicos a serem transformados.

O outro desafio é o desenvolvimento da Tecnologia Quiral, que está diretamente relacionado à produção de um único enantiômero, quando o composto apresenta um centro estereogênico. As substâncias quirais apresentam diferentes propriedades, dentre elas a ação terapêutica e, dependendo da configuração dos centros estereogênicos presentes na molécula, um dos estereoisômeros pode apresentar uma atividade benéfica ao organismo, enquanto o outro, uma ação extremamente nefasta. Esta questão é tão importante que fez os fármacos serem comercializados não mais como racematos, mas em sua forma enantiomericamente pura,⁴ o que faz acelerar a busca das indústrias por métodos e reagentes que levem primordialmente a um único enantiômero, uma vez que a indústria farmacêutica movimenta bilhões de dólares por ano.⁵

Para enfrentar esses desafios, os químicos lançaram mão da catálise homogênea, usando ligantes quirais, e da biocatálise, usando microorganismo e enzimas. No

¹ Eissen, O.; Metzger, J. O.; Schmidt, E.; Schneidewind, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 414.

² Stinson, S. C.; *C & EN.* **2001**, 79(20) 45. (b) Thayer, A. M. *Chem & Eng. News*, **2005**, 83, 40.

³ Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

⁴ FDA's Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs <http://www.fda.gov/cder/guidance/stereo.htm>.

⁵ Stinson, S. C. *Chem & Eng. News*, **2001**, 79, 79.

esquema 1, apresentam-se dois fármacos cuja obtenção em escala industrial envolve um processo enzimático.⁶

Esquema 1. Exemplos de fármacos obtidos em escala industrial utilizando processo enzimático.

Dentro do universo de substratos que podem sofrer transformações químicas catalisadas por enzimas isoladas e microrganismos, encontramos os compostos organometálicos. A importância destas transformações está relacionada com o papel fundamental dos compostos organometálicos na síntese orgânica, em especial na síntese de compostos quirais bioativos. No **Esquema 2**, mostramos um dos exemplos existentes na literatura em que uma biotransformação foi utilizada para gerar um composto organometálico⁷ opticamente enriquecido.

Esquema 2. Exemplo de biotransformação em composto organometálico

A determinação da pureza ótica de uma amostra, como as moléculas geradas nos **esquemas 1 e 2**, é outro desafio que se apresenta aos químicos.^{8,9} Entre as várias técnicas disponíveis encontra-se a ressonância magnética nuclear.^{10,11,12} Esta técnica é

⁶ Patel, R. N. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 527.

⁷ (a) Itoh, R.; Ohta, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6407. (b) Chong, J. M.; Mar, E. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 32, 5683.

⁸ Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3385.

⁹ Pazos, Y.; Leiro, V.; Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 1825.

¹⁰ Latypov, S. K.; Faliullina, N. F.; Aganov, A. V.; Kataev, V. E.; Riguera, R. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2231.

¹¹ Kagawa, M.; Machida, Y.; Nishi, H.; Haginaka, J. *J. Pharm. Biomed. Analysis*, **2005**, 38, 918.

¹² Lafontaine, E.; Bayle, J. P.; Courtieu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8294.

capaz de discriminar enantiômeros por ação de um auxiliar quiral,^{13,14,15,16} que modifica o entorno do composto que está sendo analisado, gerando dados espectrais diferentes para os complexos diastereoméricos formados.

Por fim, citaremos a aplicação de algumas metodologias desenvolvidas no laboratório de selênio e telúrio e que podem ser utilizadas na síntese de moléculas bioativas tais como, feromônios, aromas e essências. Tais exemplos podem ser visualizados no **esquema 3**.

Exemplo 1: Preparação de alguns feromônios.

Exemplo 2: Preparação de lactonas biologicamente ativas.

Esquema 3. Aplicação de metodologias desenvolvidas em nosso laboratório

Após esta pequena introdução destacando a questão ambiental, a tecnologia quiral e a pureza ótica dos produtos obtidos, iremos dividir o presente trabalho em 3

¹³ Raban, M.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 48, 4249.

¹⁴ Whitesides, G. M.; Lewis, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6979.

¹⁵ Parker, D. *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 1441, e referências citadas.

¹⁶ Canet, I.; Courtieu, J.; Loewenstein, A.; Meddour, A.; Pechine, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6520.

capítulos, os quais terão, cada um, uma pequena introdução, com o objetivo de facilitar a leitura e compreensão do trabalho realizado.

Capítulo 1 - Resolução cinética enzimática em CO₂ supercrítico

1.1. Introdução

1.1.1. Importância de moléculas quirais

Atualmente, a corrida por moléculas opticamente ativas ou quirais tem sido muito intensa, e a velocidade no desenvolvimento de novas ferramentas sintéticas e analíticas para acompanhá-la vem crescendo a cada dia. Historicamente, os problemas ocorridos na década de 50 com a talidomida, que desencadeou uma tragédia em mais de 40 países, foram um marco para o aumento da demanda para se desenvolverem ferramentas sintéticas e analíticas para a obtenção de compostos quirais, pois os órgãos regulamentadores, como o FDA (Food and Drugs Administration), ganharam destaque no cenário mundial e, hoje, são extremamente rigorosos quanto à liberação de novos produtos no mercado, sejam eles fármacos ou produtos alimentícios.

A tragédia na década de 50, deve-se apenas a uma propriedade estrutural da molécula de talidomida, qual seja, a quiralidade.¹⁷ Esta pode ser definida como uma molécula que não é superponível com sua imagem especular.¹⁸ (Figura 1.1).

Figura 1.1. Enantiômeros, imagem especulares não superponíveis.

Contudo, atualmente sabe-se que as propriedades físicas de moléculas quirais são idênticas, distinguindo-se apenas no desvio da luz polarizada, representada por

¹⁷ Hoje sabe-se que a talidomida sofre epimerização em meio ácido, gerando o racemato e assim torna-se inviável a sua utilização como sedativo para mulheres grávidas. Mas existe outro campo de atuação da talidomida como medicamento, sendo utilizado no tratamento da lepra.

¹⁸ Smith, M. S.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Edition, **2007**, 137.

sinais (+) e (-).¹⁹ Esta diferença é suficiente para que o corpo humano, um universo totalmente quiral, reconheça e diferencie as moléculas enantioméricas por sua disposição espacial. A talidomida (**Figura 1.2 (b)**) teve sua influência trágica para as grávidas daquela época por ser comercializada na forma racêmica (50% (+) e 50% (-)). Enquanto o enantiômero (-) é sedativo, aliviando náuseas, o enantiômero (+) é teratogênico, causando mal formação congênita e à época, algumas crianças nasceram com focomielia (**Figura 1.2 (a)**), como consequência do uso da talidomida.

(a)

(b)

Figura 1.2. Enantiômero (+), causador da mal formação dos recém nascidos na década de 50.

O grave problema apresentado acima mostra a necessidade do desenvolvimento de ferramentas que possibilitem a escolha do enantiômero desejado em uma síntese, visando sempre a alta pureza enantiomérica.

Atualmente, existem três áreas que desempenham, separadamente, o papel de gerar compostos enantiomericamente puros (**Figura 1.3**). No entanto, métodos que utilizam a participação da biocatálise e catálise metálica em conjunto já são realidade. Como exemplo, citaremos uma resolução cinética dinâmica enzimática (RCD) que faz uso de enzima juntamente com um metal (mais comum entre um complexo de Rutênio ou paládio metálico)²⁰ em que ocorre a racemização contínua do enantiômero não desejado.

¹⁹ Clayden, J.; Warren, S.; Greeves, N.; Wothers, P. *Organic chemistry*, Oxford, **2001**, p. 381-399.

²⁰ (a) Quijada, F. J.; Gotor, V.; Rebolledo, F. *Org. Lett.*, **2010**, 12, 3602–3605. (b) Bogár, K.; Matute-Martin, B.; Backvall, J. E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, 3, 1-4.

Figura 1.3. Área em cinza mostra a utilização das duas técnicas, biocatálise e catálise metálica no mesmo meio reacional, ou seja, resolução dinâmica enzimática.

Dentre as três opções metodológicas citadas, nosso trabalho teve como objetivo utilizar a biocatálise como ferramenta para obtenção de compostos enantiomericamente puros,²¹ empregando CO₂ supercrítico.

1.1.2. Biocatálise – Resolução Cinética enzimática

Dentre os vários métodos existentes para obtenção de compostos enantiomericamente puros, destacam-se três categorias que dependem diretamente do tipo de material de partida escolhido (Figura 1.4).²²

²¹ Primeiro trabalho descrito por nosso grupo em Resolução Cinética Enzimática: Clososki, G. C.; Costa, C. E.; Missio, L. J.; Cass, Q. B.; Comasseto, J. V. *Synt. Comm.* **2004**, *34*, 817.

²² Sheldon, R. A. *Chirotechnology: Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*; Marcel Dekker Inc.: New York, **1993**.

* Materiais de partida opticamente puros facilmente acessíveis.

Figura 1.4. Métodos para obtenção de materiais enantiomericamente puros.

Apesar do desenvolvimento de novos métodos para a síntese assimétrica, o método dominante na produção de um enantiômero na esfera industrial consiste na resolução de racematos.²³ A resolução de enantiômeros pode ser dividida em quatro categorias (i) cristalização preferencial (ii) cristalização de sais diastereoisoméricos (iii) separação cromatográfica e (iv) resolução cinética. Em nosso trabalho, o foco será na resolução cinética de racematos, como um método versátil para separação de enantiômeros.

Como destacado em azul (**Figura 1.4**), a RCE é, sem dúvida, a mais importante transformação catalisada por uma lipase, a qual discrimina entre dois enantiômeros de uma mistura racêmica, transformando um enantiômero em produto mais rapidamente do que o outro (**Figura 1.5**). Ressalta-se que a espécie quiral deve estar presente no meio reacional em quantidades catalíticas, podendo esta ser um biocatalisador (enzimas ou microorganismos)

Figura 1.5. Resolução cinética catalítica.

A resolução cinética ocorre quando $k_R \neq k_S$ e a reação é interrompida entre 0% e 100% de conversão. Idealmente, um enantiômero reage muito mais rápido que o outro.

²³ Carnell, A. J. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2002**, 19–20, 83–92.

Em um exemplo extremo, durante a transformação do reagente R para produto, se $k_S = 0$, após 50% de conversão, haveria uma mistura final de 50% do produto R e 50% do reagente S, sendo possível a separação via cromatografia de ambos enantiômeros e recuperação da enzima.

1.1.2.1 Enantiosseletividade da lipase em solvente orgânico

Sabendo que uma lipase possui a habilidade de distinguir entre dois enantiômeros de um racemato, o parâmetro de escolha para descrever a estereosseletividade de uma reação catalisada por uma lipase é a enantiosseletividade, a qual também pode ser chamada de razão enantiomérica E . O valor de E pode ser definido como a taxa de especificidade de dois enantiômeros.

$$E_{RS} = \frac{(k_{\text{cat}}/k_M)_R}{(k_{\text{cat}}/k_M)_S} \quad (1)$$

onde, k_{cat} = é o “turnover”, ou seja, o número de moléculas de substrato convertido à produto por unidade de tempo pela enzima e k_M = é a constante de Michaelis-Menten.

Sil e colaboradores²⁴ desenvolveram esta equação em termos do excesso enantiomérico do produto (ee_p), e da conversão (c). Assim, para uma reação enzimática reversível, E pode ser expressada pela seguinte equação:

$$\begin{aligned} E &= \frac{\ln[1 - (1 + K)c(1 + ee_p)]}{\ln[1 - (1 + K)c(1 - ee_p)]} \\ &= \frac{\ln[1 - (1 + K)(c + ee_s\{1 - c\})]}{\ln[1 - (1 + K)(c - ee_s\{1 - c\})]} \end{aligned} \quad (2)$$

onde K é a constante de equilíbrio. Quando a reação é irreversível ou a reação reversa é inexistente ($K = 0$), esta equação se reduz a:

$$E = \frac{\ln[1 - c(1 + ee_p)]}{\ln[1 - c(1 - ee_p)]} = \frac{\ln[(1 - c)(1 - ee_s)]}{\ln[(1 - c)(1 + ee_s)]} \quad (3)$$

²⁴ Chen, C.-S.; Sih, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 695–707.

lembrando que c pode ser expresso da seguinte forma:

$$c = \frac{ee_s}{ee_s + ee_p} \quad (4)$$

E pode também ser representada em termos de ee_s e ee_p , pela seguinte equação:²⁵

$$E = \frac{\ln \left[\frac{1-ee_s}{1+(ee_s/ee_p)} \right]}{\ln \left[\frac{1+ee_s}{1+(ee_s/ee_p)} \right]} \quad (5)$$

Assim, para calcular o valor de E , pode-se medir duas das três variáveis: ee_s , ee_p e a conversão (c), que se torna uma extensão dos excessos enantioméricos, conforme equação 4. Uma reação não seletiva tem um valor de E igual a 1, enquanto um valor acima de 20 é o mínimo aceitável para uma resolução.²⁵

1.1.2.2 Enzimas em solvente orgânico

Sabe-se que a água é o meio natural de trabalho das lipases, mas para a grande maioria de aplicações na indústria química, o uso deste solvente é bastante limitado, pois a maioria dos compostos orgânicos de interesse comercial é muito pouco solúvel e às vezes instável em solução aquosa. Além disso, remover água do meio reacional torna-se caro e tedioso, devido ao seu alto ponto de ebulição. Reações paralelas como hidrólise, racemização, polimerização e decomposição frequentemente acompanham tal processo. Os químicos, cientes das limitações do uso das enzimas em solução aquosa, iniciaram o desenvolvimento de procedimentos enzimáticos em solventes orgânicos. Transformações biocatalíticas em solvente orgânico fornece as seguintes vantagens:

- Melhores rendimentos e fácil recuperação do produto, devido ao baixo ponto de ebulição do solvente orgânico.
- Substratos não polares são convertidos em uma razão maior, devido ao aumento da solubilidade.
- Reações paralelas, tais como a hidrólise e a racemização, são totalmente desfavorecidas.

²⁵ Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. *Hydrolases in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1999.

- A imobilização de enzimas não é necessária, a enzima pode ser recuperada por filtração simples.
- A desnaturação das enzimas é minimizada em solventes orgânicos (exceto em etanol)
- O equilíbrio termodinâmico é deslocado para os produtos.

O uso das enzimas em solventes orgânicos, no entanto, apresenta alguns problemas:

- Decréscimo da atividade catalítica (devido ao sistema heterogêneo), que geralmente é várias ordens de magnitude menor do que em água.
- Muitas reações enzimáticas são deslocadas para o substrato com inibição da formação do produto, devido à desativação da enzima pelas altas concentrações de substrato ou produto, levando ao decréscimo na razão de formação do produto e na enantiosseletividade.

As vantagens do uso da biocatálise em solvente orgânico, apresentadas acima, encorajam pesquisadores a descobrirem novos solventes que sejam não tóxicos e com propriedades similares aos solventes orgânicos. Entre os solventes desenvolvidos, o fluido supercrítico tem propriedade única, podendo ser aplicado a uma gama de novos processos químicos.²⁶

1.1.3. Propriedades dos fluidos supercríticos

O ponto crítico de uma substância é definido como o ponto que marca o final da curva de coexistência líquido-vapor em um diagrama de pressão vs temperatura. Acima do ponto crítico, a substância não pode mais ser liquefeita e seu estado físico passa a ser descrito como um fluido com propriedades intermediárias entre líquido e gás²⁷, denominado fluido supercrítico, conforme mostrado na [figura 1.6](#).

²⁶ Leitner, W. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 746-756.

²⁷ Clifford, T.: *Fundamentals of Supercritical Fluids*, **1999**.

Figura 1.6. Diagrama de pressão vs temperatura para o CO₂.

Os fluidos supercríticos (SCF) são solventes alternativos com propriedades únicas: eles têm difusividade e compressibilidade similares às dos gases, baixa viscosidade, e sua densidade é similar à de líquidos.²⁸ Todas essas propriedades podem ser ajustadas por pequenas variações de pressão ou temperatura (a [figura 1.7](#) ilustra esse fenômeno para o caso da densidade), ou pela adição de agentes modificadores (cossolventes, por exemplo).²⁸

No entanto, ao contrário dos solventes comuns, líquidos a temperatura e pressão ambientes, esses fluidos apresentam inomogeneidades locais em sua estrutura, mesmo na ausência de solutos. Observa-se a formação de agregados dinâmicos de moléculas (tempo de meia-vida de 1 a 2 ps), principalmente em pressões e temperaturas próximas ao ponto crítico.²⁹ Também é comum observar-se o fenômeno de solvatação (ou dessolvatação) preferencial nesses sistemas, onde há uma concentração (ou diluição) das moléculas de solvente ao redor do soluto introduzido no sistema.²⁹ A densidade “efetiva” experimentada pelo soluto é diferente da densidade “macroscópica” do fluido puro naquelas condições de pressão e temperatura, fato que tem gerado intensa atividade de pesquisa na área.²⁹

²⁸ Lemmon, E. W.; McLinden, M. O.; Friend, D. G., Thermophysical Properties of Fluid Systems. In *NIST Chemistry WebBook*, NIST Standard Reference Database Number 69 (<http://webbook.nist.gov/>), Linstrom, P. J.; Mallard, W. G., Eds. National Institute of Standards and Technology: Gaithersburg, MD, **2003**..

²⁹ Kajimoto, O., *Chem. Rev.* **1999**, 99, 355-389.

Figura 1.7. Diagrama de densidade vs pressão para o CO₂, mostrando sua grande variação, especialmente em condições próximas ao ponto crítico.

A **tabela 1.1** traz os dados de pressão e temperatura críticas para algumas substâncias.

Tabela 1.1. Dados críticos para algumas substâncias

Substância	P _{crítica} (bar)	T _{crítica} (K)
água	221	647
etano	48,7	305,3
propano	42,5	369,8
dióxido de carbono	73,8	304,2

O CO₂-sc é um dos mais promissores solventes alternativos, pois é barato, abundante, atóxico, inodoro, não inflamável, sendo reciclável e removível do produto final sem grandes dificuldades, além de apresentar um ponto crítico acessível (P_c=73,8 bar e T_c=31,1°C), **tabela 1.1**.³⁰

Sua maior limitação, entretanto, é a sua baixa constante dielétrica e polarizabilidade (apesar de possuir momento quadrupolar significativo), que fazem com que apenas moléculas apolares e de baixa massa molecular sejam solúveis em CO₂-sc. Ele não solubiliza, por exemplo, compostos polares, iônicos, tensoativos comuns ou

³⁰ Wells, S. L.; DeSimone, J., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2001, 40, 518-527. Lichtenthaler, F. W., *Acc. Chem. Res.* 2002, 35, 728-737.

polímeros. Os únicos compostos que apresentam boa solubilidade a baixas pressões e temperaturas são os poli-siloxanos e polímeros fluorados.³¹

Os alcanos de cadeia curta (etano e propano) também têm pontos críticos facilmente acessíveis, mas, devido aos problemas de inflamabilidade e toxicidade, não são tão promissores quanto o CO₂. A água, apesar de ter ponto crítico que demanda condições mais extremas, além de sua corrosividade nessas condições, tem sido aplicada na destruição de contaminantes orgânicos.³²

1.1.4. Propriedades do biocatalizador Novozyme 435

A *Novozyme 435* é um biocatalizador heterogêneo, disponível comercialmente, e que consiste na lipase B da *Candida Antarctica* (CALB), e é encontrado na forma imobilizada em resina de polimetil-metacrilato. Além disso, a *Novozyme 435* foi bastante estudada e possui extraordinária habilidade para gerar alta regioseletividade durante a esterificação de açúcares,³³ nucleotídeos,³⁴ e esteróides.³⁵ Além do que, a *Novozyme 435* é altamente enantiosseletiva para resolução de alcoóis secundários via hidrólise³⁶ ou esterificação³⁷ em solvente orgânico.³⁸ Por exemplo, a CALB tem sido usada para o preparo do ácido (S)-(+)-2-amilpropiónico que tem efeito anti-inflamatório.³⁹

Devido a importância do biocatalizador *Novozyme 435*, atualmente já foi determinada sua estrutura cristalina, bem como identificado seu sítio ativo (**Figura 1.8**).

³¹ Heitz, M. P.; Carlier, C.; deGrazia, J.; Harrison, K. L.; Johnston, K. P.; Randolph, T. W.; Bright, F. V., *J. Phys. Chem. B* **1997**, 101, 6707-6714.

³² Baur, S.; Schmidt, H.; Kraemer, A.; Gerber, J., *J. Supercrit. Fluids* **2005**, 33, (2), 149-157.

³³ Kirk, O.; Bjorkling, F.; Godfredsen, S. E.; Larsen, T. O. *Biocatalysis* **1992**, 6, 127-134.

³⁴ Moris, F.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 653-660.

³⁵ Bertoni, A.; Carra, G.; Ottolina, G.; Riva, S. *Tetrahedron* **1994**, 50, 13165-13172.

³⁶ Hansen, T. V.; Waagen, V.; Partli, V.; Anthosen, H. W.; Anthosen, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 499-504.

³⁷ Frykman, H.; Ohmer, N.; Norin, T.; Hult, K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1367-1370.

³⁸ Arroyo, M.; Sanchez-Montero, J. M.; Sinisterra, J. V. *Enzyme Microb. Technol.* **1999**, 24, 3-12.

³⁹ Arroyo, M.; Sinisterra, J. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4410-4417.

Figura 1.8. (a) Representação da estrutura cristalina da CALB⁴⁰ **(b)** Sítio ativo da enzima⁴¹

Estudos também mostram sua distribuição no interior da resina utilizando infravermelho de imagem, o qual mostra que a proteína está localizada do lado externo do suporte (formato de círculo) com 80-100 µm. Como pode-se notar, a distribuição da CALB não é uniforme no suporte acrílico (Figura 1.9).⁴²

Figura 1.9. (Imagem à esquerda) suporte Novozyme 435 em parafina e seccionada em uma espessura de 12 µm. A caixa amarela indica a área de imagem pelo microscópio Infra-vermelho. **(Imagem à direita)** mostra a distribuição da enzima através da secção central do suporte da *Novozyme 435*.

Além do mais, o mecanismo de ação das lipases é conhecido e exercido pela chamada *Tríade Catalítica*, que é o conjunto de resíduos referente a três aminoácidos: aspartato, histidina e serina, e uma vez em contato com o substrato, esta tríade inicia o processo catalítico (Figura 1.10).

⁴⁰ Uppenberg, J.; Hansen, M. T.; Patkar, S.; Jones, T. A. *Structure* **1994**, 2, 293-308.

⁴¹ Kwon, Hoon, C.; Shin, D. Y.; Lee, J. H.; Kim, S. W.; Kang, J. W. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 17, 1098-1105.

⁴² Mei, Y.; Miller, L.; Gao, W.; Gross, R. A. *Biomacromolecules*, **2003**, 4, 70-74

Figura 1.10. Resíduos de aminoácidos conhecidos como tríade catalítica.

Uma proposta mecanística completa, que se encontra na literatura, considera principalmente as ligações de hidrogênio e os intermediários tetraédricos.⁴³ As interações de hidrogênio do aspartato com a histidina, e desta com a serina, já existem quando a enzima esta na sua forma livre. Ao reagir com um substrato, é gerada uma carga positiva no anel do imidazol, que é estabilizada por ressonância, originando o primeiro intermediário tetraédrico. Após a movimentação eletrônica, libera-se uma molécula de álcool vinílico o qual por tautomerização produz o acetaldeído e concomitantemente forma-se o complexo acil-enzima. Este complexo é atacado por um álcool secundário genérico que origina um segundo intermediário tetraédrico que finalmente libera o produto de interesse e regenera a enzima na sua forma livre, a qual retoma o ciclo catalítico (**Esquema 1.1**).

Esquema 1.1. Mecanismos de uma lipase utilizando-se de sua tríade catalítica.

⁴³ Bommarius, A. S.; Riebel, B. R. *Biocatalysis*, WILEY-VCH, Weinheim, **2004**.

Segundo Orrenius e colaboradores,⁴⁴ na cavidade existente na enzima ocorrem ligações de hidrogênio realizadas por resíduos de glutamina e treonina e que possuem a habilidade e a função de estabilizar o oxiânion durante a formação dos intermediários tetraédricos (Figura 1.11).

Figura 1.11. Resíduos de glutamina e treonina estabilizando o oxiânion.

1.2 Objetivos

Tendo em vista a importância de se obter compostos enantiomericamente puros, nosso objetivo inicial era verificar o desempenho da *Cândida Antarctica B* (CALB), suportada em resina, frente à RCE de compostos contendo calcogênio. A RCE deveria ocorrer em solvente não convencional, CO₂ supercrítico (CO₂-sc) e/ou em líquido iônico, e, assim, evitar-se-ia a utilização de solventes provenientes de fontes não renováveis. Este estudo contou com planejamento experimental que foi executado em colaboração.⁴⁵ Caso os resultados iniciais se apresentassem positivos, o sistema RCE / CO₂-sc seria aplicado para moléculas alvo contendo átomo de telúrio, com objetivo de obter blocos quirais, precursores de pequenas moléculas com atividade biológica.

1.3 Resultados e discussão

1.3.1 Substratos estudados

Inicialmente, foram definidos três substratos-modelo a serem submetidos à RCE em CO₂-sc (Figura 1.12 (b)). Tais substratos obedecem a regra de Kazlauskas, que sugere que substratos ideais para resolução cinética enzimática devem ter um grupo

⁴⁴ (a) Orrenius, C.; Hæffner, F.; Rotticci, D.; Oehmer, N.; Norin, T.; Hult, K. *Biocatal. Biotransform.* **1998**, 16, 1-15. (b) Kwon, Hoon, C.; Shin, D. Y.; Lee, J. H.; Kim, S. W.; Kang, J. W. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2007**, 17, 1098-1105.

⁴⁵ Prof. Dr. Reinaldo Camino Bazito e o doutorando Luiz Américo da Silva do Vale, ambos do Instituto de Química da USP.

grande (G) e um grupo pequeno (P) ligados diretamente ao centro estereogênico (Figura 1.12 (a)). Para compreender a regra de Kazlauskas, foi representado na cor cinza a cavidade ou sítio ativo da enzima, enquanto que os substratos foram representados por diferentes cores, em azul o grupo grande (G) e em verde o grupo pequeno (P). Assim, apenas um enantiômero pode associar-se a enzima e formar um intermediário (enzima/substrato) favorável (Figura 1.12 (a)). É importante enfatizar que este postulado não possui vínculo com a configuração *R* ou *S*, mas com o tamanho dos grupos. Adicionalmente, a regra vale apenas para reações com álcoois secundários e algumas aminas primárias de estrutura H₂NCHR¹R². Embora lipases também catalisem a hidrólise enantiosseletiva de álcoois primários, lactonas e ácidos carboxílicos, esta regra não se aplica a estas classes. Recentemente, Jing e Kazlauskas publicaram uma revisão bibliográfica com uma vasta série de substratos resolvidos por lipases, bem como um protocolo para a previsão de enantiosseletividade de uma lipase e precauções que devem ser tomadas ao atribuir um comportamento enzimático a uma resolução.⁴⁶

Figura 1.12. (a) Regra de Kazlauskas: favorecimento ou desfavorecimento no encaixe do enantiômero no sítio ativo da enzima. (b) Substratos-modelo para o estudo inicial em sc-CO₂.

Esta regra se relaciona diretamente com a energia de ativação do enantiômero favorecido, o qual sofre a acetilação devido a uma menor barreira energética. Para o enantiômero não favorecido, a barreira energética torna-se maior e a sua concentração em solução permanece inalterada. Embora a enzima desempenhe o papel de catalisador, gerando uma diferença (Δ) na energia de ativação, não impede que o

⁴⁶ Jing, Q.; Kazlauskas, R. J. *Chirality* **2008**, 20, 724-735.

enantiômero com energia maior sofra a transformação química e seja acetilado (Figura 1.13).

Figura 1.13. Influência na energia de ativação promovida pela lipase (catalisador).

1.3.2. Planejamento experimental

Os substratos foram facilmente sintetizados⁴⁷ e o planejamento estatístico foi desenvolvido em colaboração com o Prof. Dr. Reinaldo C. Bazito (IQ-USP) e o doutorando Luiz Américo da Silva do Vale. O planejamento foi realizado com quatro variáveis, as quais podem ser observadas a seguir:

1. **Tempo** = 2, 3, 4 e 5 (horas)
2. **Pressão** = 50, 83,3, 116,6, 150, 183,8, 217,1 e 250 (bar)
3. **Temperatura** = 30, 35, 36,7, 38,3, 41,7 e 43,4 (°C)
4. **Enzima**= 100, 200 e 300 (mg)

Decidiu-se fixar o volume de acetato de vinila em 1 mL e trabalhar com a lipase CALB suportada em resina acrílica, pois a mesma foi utilizada por nosso grupo durante estudos com solvente orgânico apresentou ótimos resultados quando comparada a outras enzimas.⁴⁸

Desta forma, com a finalidade de estudar o sistema (enzima/CO₂-sc) e otimizar as variáveis reacionais, maximizando o excesso enantiomérico (*e.e.*) do composto acetilado,⁴⁹ aplicou-se o planejamento estatístico. Uma vez que o tempo reacional e os

⁴⁷ Back, T. Organoselenium Chemistry Oxford University Press: Oxford, **1999**

⁴⁸ Costa, C. E.; Clososki, G. C.; Barchesi, H. B.; Zanotto, S. P.; Nascimento, M. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004** 15 3945–3954.

⁴⁹ Faber, K. Biotransformations in Organic Chemistry, Springer, 5th Ed. **2004**.

reagentes utilizados em cada experimento possuem um custo elevado,⁵⁰ optou-se por um planejamento que pudesse fornecer o máximo de informações com o mínimo de experimentos variando tempo, pressão, temperatura e quantidade de enzima ao mesmo tempo. Neste contexto, decidiu-se pela utilização do Planejamento estatístico Doehlert⁵¹ (Tabela 1.3).

Tabela 1.3. Planejamento Experimental para RCE em CO₂-sc.

Ensaio	Tempo (h)	Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Enzima (mg)
1	3	150	36,7	200
2	5	150	36,7	200
3	4	250	36,7	200
4	4	217,1	36,7	200
5	4	217,1	38,3	300
6	1	150	36,7	200
7	2	50	36,7	200
8	2	116,6	30	200
9	2	116,6	35	100
10	4	50	36,7	200
11	4	116,6	30	200
12	4	116,6	35	100
13	2	250	36,7	200
14	3	217,1	30	200
15	3	217,1	35	100
16	2	183,8	43,4	200
17	3	83,3	43,4	200
18	3	150	41,7	100
19	2	183,8	38,3	300
20	3	83,3	38,3	300
21	3	150	31,7	300

Com a definição do planejamento, o sulfeto **1.1** foi a molécula escolhida para ser submetida aos ensaios, pois o método analítico para determinação do excesso enantiomérico estava definido, utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

No **esquema 1.2**, encontra-se o processo geral da resolução cinética enzimática.

⁵⁰ Cândida Antarctica B (CALB): R\$ 708,00 -10g (Sigma-Aldrich – CAS = L4777-10G). Acetato de vinila = R\$ 108,00 -1L (Sigma-Aldrich, CAS = 108-05-4), dados obtido no dia 24/11/2010.

⁵¹ Doehlert, D. H.; Klee, V. L. *Discrete Mathematics* **1972**, 2, 309-334.

Esquema 1.2. Reação modelo de otimização para o Planejamento Estatístico.

Tal reação foi realizada no equipamento apresentado na **figura 1.14 (a)**, com um reator de capacidade total de 100 mL. O cálculo referente ao erro experimental do modelo Doehlert foi obtido realizando o ensaio 1 (**Tabela 1.3**) em triplicata.

Figura 1.14. Equipamento de fluido supercrítico, Thar[®]. (1) Central de controle de temperatura e de pressão, (2) injetor com *loop* de 0,50 mL, (3) agitador mecânico, (4) reator de 100 mL, (5) válvula de saída, (6) *trap* de recolhimento da amostra.

Em testes preliminares, realizou-se o ensaio 1 com a adição do sulfeto (1.1), a lipase CALB e o acetato de vinila diretamente no interior do reator, que foi então fechado. Logo após, permitiu-se a entrada do CO₂. Os resultados referente ao tempo total de resolução, poderiam ser comprometidos visto que os reagentes durante o preenchimento do reator com CO₂ líquido podem iniciar a reação de RCE. Outro problema detectado durante alguns ensaios foi relativo à adição da CALB ao reator, pois as esferas se acumularam dentro de furos existentes no interior do reator, tornado difícil retirá-las ao fim de cada experimento. Se pequenas quantidades de enzimas permanecem no interior do reator (nas conexões), os resultados das reações subsequentes serão afetados. Devido à inviabilidade de desmontar o reator ao final de cada experimento, retirando as conexões referentes à entrada e saída de CO₂-sc, do termostato e do transdutor de pressão, confinou-se a CALB em uma tela de aço

com microporos, evitando o acúmulo das mesmas no interior do reator. A tela de aço contendo a quantidade necessária de CALB foi fixada na haste do agitador mecânico, limitando o espaço total da lipase dentro do reator e facilitando a manipulação da mesma.

Assim, com o reator devidamente adaptado (Figura 1.14), os ensaios foram realizados da seguinte forma: no interior do reator colocou-se apenas o substrato e a tela de aço contendo a CALB. Em seguida, fechou-se o reator e adicionou-se o CO₂-sc. No momento em que a pressão e a temperatura atingiram o valor determinado para o experimento (condição supercrítica), adicionou o acetato de vinila por meio de uma válvula de CLAE, com um *loop* de 0,5 mL. Assim, a reação enzimática foi iniciada de forma confiável e reprodutível.

Os 21 ensaios foram realizados e os resultados estão apresentados na tabela 1.4.

Tabela 1.4. Resultados obtido com o substrato modelo 1.1.

Ensaio	Rend. 1b ^a	Rend. 1a ^a	(e.e.) 1b ^b	(e.e.) 1a ^b	Conversão ^c	E ^d
1	43%	42%	91.1	93.9	51	75
2	43%	36%	85.2	96.1	53	47
3	33%	43%	92.3	96.9	51	100
4	33%	32%	91.3	97.3	52	89
5	45%	39%	90.1	92.7	51	64
6	39%	43%	93.5	96.7	51	115
7	zero	zero	zero	zero	-	-
8	42%	45%	94.9	90.1	49	120
9	36%	48%	95.4	91.7	49	128
10	zero	zero	zero	zero	-	-
11	43%	45%	90.5	92.7	51	64
12	41%	37%	94.3	79.5	46	78
13	38%	45%	95	88.4	48	114
14	32%	33%	95.3	97.9	51	179
15	41%	48%	96.8	96.7	50	193
16	44%	49%	91.3	83.7	48	56
17	62%	42%	58.8	33.9	37	5.4
18	37%	46%	94.5	96.9	51	136
19	43%	42%	90.1	91.7	51	62
20	33%	48%	66.0	38.7	37	7.1
21	40%	47%	91.7	98.1	52	110

^a Rendimento isolado por cromatografia de sílica *flash*. Composto **1.1** (1mmol), acetato de vinila (1mL). Lembrando que a RCE fornece no máximo 50% de rendimento para cada enantiômero.

^b Excesso enantiomérico determinado por CLAE

^c Utilizou-se a equação 4 (página 27)

^d E = equação 5 (página 27)

Nota-se que para os ensaios 7 e 10, realizados em 50 bar, não há nenhum resultado, isto porque o experimento ocorreu no estado gasoso, próximo ao ponto crítico, não existindo contato entre o substrato e a lipase.

Ressalta-se que, conforme a pressão ou a temperatura sofrem variação, a densidade do fluido supercrítico e as propriedades de transporte de massa mudam de forma não linear. Desta forma, pode-se justificar a não linearidade dos valores obtidos na [tabela 1.4](#).

1.3.3. Análise dos resultados obtidos no Planejamento Estatístico

1.3.3.1 Ajuste do modelo polinomial Doehlert

Os resultados experimentais foram analisados de acordo com a Metodologia de Superfície de Resposta (MSR) e a qualidade da análise foi avaliada de acordo com as considerações dos gráficos de resíduos. A validade do modelo ajustado foi testada por meio do gráfico de falta de ajuste ([Figura 1.15](#), este gráfico apresentou-se satisfatório quando comparado com o modelo gerado pelo próprio software) e também pela regressão da Tabela de Análise de Variância “ANOVA” ([Tabela 1.5](#)).

Figura 1.15. gráfico de falta de ajuste gerado pelo Software Statistica

Tabela 1.5. ANOVA para regressão.

<i>e.e.</i>	Soma dos Quadrados*	Graus de Liberdade	Média dos Quadrados*	F ^a	p ^b
Total	1,38 x 10 ⁹	21	6,59 x 10 ⁷		
Regressão	4,42 x 10 ⁷	14	3,16 x 10 ⁶	14,19	0,002
Resíduo	1,31 x 10 ⁶	6	217763		

Falta de Ajuste	986729	4	246682	1,54	0,430
Erro Puro	319850	2	159925		

*Os dados sofreram transformação do tipo $Y = X^2$ para estabilizar a variância.

^a distribuição de Fischer

^b P-valor

A análise de variância da regressão mostrou que o ajuste do modelo foi adequado, indicando que 98% da variância foi explicada pelo modelo polinomial Doehlert.

1.3.3.2 Análise dos gráficos obtidos no Planejamento Estatístico

Com a confiabilidade do modelo estabelecido, como ilustrado na [tabela 1.5](#), alguns resultados foram apresentados na forma de gráficos. Os resultados da [tabela 1.4](#), foram tratados pelos softwares Modde 8.0 (fornecedor Umetrics) e Statistica 8.0 (fornecedor Stat soft), fornecendo gráficos com os seguintes eixos e escalas: o eixo Z ficou definido como excesso enantiomérico (*e.e.*) com escala delimitada entre 0-100 (%), enquanto nos eixos X e Y encontram-se, de forma alternada, as seguintes variáveis: pressão, tempo e temperatura e quantidade de enzima, lembrando que as escalas estão dentro do intervalo da [tabela 1.3](#).

Um ponto importante do Planejamento Estatístico é a flexibilidade de se plotar gráficos em 3 dimensões e correlacionar as variáveis (temperatura, tempo, pressão e quantidade de enzima) disponíveis nas [tabelas 1.4](#). Por exemplo, pode-se visualizar o comportamento do *e.e.*, observando a influência da pressão sobre a enzima com as variáveis temperatura e tempo participando do resultado gerado no gráfico e ainda com a flexibilidade de selecionar os valores dos ensaios tendendo para valores altos, centrais ou baixos ([Tabela 1.4](#)). Com este recurso, pode-se visualizar a influência de uma variável frente a diversas combinações possíveis, facilitando a conclusão do que se deseja avaliar.

Os gráficos ([Figura 1.16](#)) foram plotados verificando a influência da pressão sobre a enzima, temperatura, pressão e o reflexo direto no *e.e.*.

a) Pressão vs Enzima

b) Pressão vs Tempo

c) Pressão vs Temperatura

Figura 1.16. Diagrama de resposta, (a) pressão vs enzima, valores de temperatura e tempo centrais (Tempo 3 e 4 horas), (Temperatura 36,7 e 38,3 °C); (b) pressão vs tempo, valores de temperatura e enzima centrais (Quantidade de enzima 200 mg), (Temperatura 36,7 e 38,3 °C); (c) pressão vs temperatura, valores de enzima e tempo centrais (Tempo 3 e 4 horas), (Quantidade de enzima 200 mg). (valores centrais estão diretamente relacionado as variáveis da [tabela 1.3](#)).

Uma análise superficial destes gráficos mostra que, em pressões intermediárias as variáveis (tempo, temperatura e quantidade de enzima) tendem a valores menores, ou seja, menor tempo reacional (**Figura 1.16 (b)**), baixas temperaturas (**Figura 1.16 (c)**) e baixas quantidades de enzima (**Figura 1.16 (a)**), resultados estes relevantes do ponto de vista econômico.

No gráfico (**Figura 1.16 (a)**), nota-se uma pequena região de comportamento ótimo, representada na cor vermelha. Este resultado, indica que em pressões maiores, necessitam-se de pequenas quantidades de lipase. O tempo e a temperatura utilizadas ficaram em valores centrais da **tabela 1.4**. Apesar da região ótima apresentar-se pequena, o excesso enantiomérico tende a ser maior que 90 %, segundo resultados teóricos.

Avaliou-se também a influência da temperatura sobre a quantidade necessária de enzima, resultando em baixas temperaturas e pequenas quantidades de enzima para obter *e.e.* maiores que 95% com uma ampla região de ótimo (**Figura 1.17 (a)**). Entretanto, a temperatura começa a afetar a RCE quando o tempo é fixado em altos valores e a pressão em valores centrais (limites determinados na **página 37**). Isto faz com que a região de ótimo anteriormente definida na (**Figura 1.17 (a)**), passe a existir em dois pontos específicos como no gráfico (**Figura 1.17 (b)**).

(a)

Figura 1.17. Diagrama de resposta, (a) temperatura vs quantidade de enzima, valores centrais de pressão (150 bar) e tempo (3 e 4 horas); (b) temperatura vs quantidade de enzima, valores centrais de pressão (150 bar) e valores altos de tempo (5 horas).

Embora os valores do gráfico (b) teoricamente pudessem alcançar valores de 100% de *e.e.*, torna-se perceptível que longos tempos de exposição, em moderadas para altas pressões, levam à desnaturação das enzimas. Isto pode ser comprovado ao avaliar-se o tempo vs enzima (**Figura 1.18**), mantendo pressão e temperatura em valores centrais.

Figura 1.18. Diagrama de resposta, tempo vs enzima; valores centrais de pressão (150 bar) e temperatura (36,7 e 38,3 °C).

Conforme se aumenta o tempo e/ou a quantidade de enzima, caminha-se de uma região de altos *e.e.* para regiões de menores *e.e.* (83% *e.e.*), como destacado em verde na parte interna do gráfico (**Figura 1.18**).

Os diagramas de resposta foram obtidos durante o tratamento estatístico dos resultados descritos na **tabela 1.4**, fornecendo valores de condição reacional ótima (**Quadro 1.1**) quando tratados pelo software Statistica.

Quadro 1.1. Melhores condições reacionais para RCE em CO₂-sc obtido pelo software Statistica.

Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	Qtd. Enzima (mg)
231,7	37	163	100

Consequentemente, um experimento empregando o substrato **1** com a condição apresentada no **quadro 1.1** foi executado, para confirmar se realmente os valores fornecidos pelo planejamento experimental condiziriam com os resultados desse experimento. O resultado está apresentado na **tabela 1.6** juntamente com os cromatogramas obtidos por análise em CLAE.

Tabela 1.6. Análise via CLAE do substrato **1.1**, resultados obtidos na RCE em CO₂-sc condições do **quadro 1.1**.

Entradas	CLAE (SPh) ^a	Resultados
1		(1.1) Racêmico
2		(1.1a) Álcool remanescente Rend: 48,0% e.e. : 98,1% $[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = +55,6$ (c=1,0; CHCl ₃)

3

(1.1b)

Álcool proveniente da hidrólise do
isômero acetilado

Rend: 40,0%

e.e. : 96,6%OH = $[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = -55,0$ (c=1,0; CHCl₃)

Conversão: 50 %

E = >200

^a Cromatograma referente aos álcoois. Condição de separação dos enantiômeros na CLAE foi utilizada a coluna Chiracel AS-H, fluxo de 1 mL/min, 1% de isopropanol em hexano.

Os rendimentos e os *e.e.* foram satisfatórios, quando comparados aos resultados da [tabela 1.4](#). Os valores apresentados na [tabela 1.5](#) ficaram entre aqueles dos ensaios 15 e 16, mostrando coerência nos valores previstos pelo método estatístico. Desta maneira, os compostos contendo selênio e telúrio foram submetidos às mesmas condições, para verificar o comportamento, em condições supercríticas, das moléculas contendo selênio e telúrio, visto que, até o momento, nenhum composto de calcogênio havia sido submetido a condições críticas e tampouco à RCE em solvente não convencional. Os resultados obtidos estão apresentados nas [tabelas 1.7 e 1.8](#), respectivamente.

Tabela 1.7. Resultados obtidos na RCE em CO₂-sc para o composto **1.3** na condição descrita [quadro 1.1](#).

Entradas	CLAE (SePh) ^a	Resultados
1		<chem>CC(O)CSePh</chem> (1.3) Racêmico

2

Álcool remanescente

Rend: 38,5%

e.e. : 92,6% $[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = +49,1$ (*c*=1,0; CHCl₃)

3

Álcool proveniente da hidrólise do
isômero acetilado

Rend: 40,0%

e.e. : 97,0% $[\alpha]_D^{21^\circ\text{C}} = -52,7$ (*c*=1,0; CHCl₃)

Conversão: 49 %

E = >200

^a Cromatograma referente aos álcoois. Condição de separação dos enantiômeros na CLAE foi utilizando a coluna Chiracel AS-H, fluxo de 1 mL/min, 1% de isopropanol em hexano.

Os resultados de excessos enantioméricos dos compostos acetilados com S, Se e Te, não apresentaram grandes variações, mantendo-se próximos. diferentemente dos valores observados para os β-hidróxi-calcogenetos remanescentes. O composto de telúrio apresentou excesso enantiomérico ligeiramente menor, sem indícios de decomposição para o β-hidróxi-telureto, visto que não foi constatada a precipitação do telúrio elementar no interior do reator, nem sobre o suporte acrílico da CALB, como observado em RCE em hexano (método clássico). Vale ressaltar que o planejamento foi direcionado para obter os melhores resultados (*e.e.*) para o produto, ou seja composto acetilado. Entretanto, o planejamento pode ser recalculado para obtenção dos melhores excessos enantioméricos para o álcool remanescente, mostrando a flexibilidade do mesmo. Pode-se observar que os rendimentos isolados foram bons para os compostos contendo S, Se e Te (Tabelas 1.6, 1.7 e 1.8), respectivamente

Tabela 1.8. Resultados obtidos na RCE em CO₂-sc para o composto de Te (**1.5**) na condição otimizada.

Entradas	CLAE (TePh) ^a	Resultados
1		<chem>CC(O)CC1=CC=CC=C1</chem> Racêmico (1.5)
2		<chem>C[C@H](O)CC1=CC=CC=C1</chem> Álcool remanescente da RCE (1.5a) Rend: 40% <i>e.e.</i> : 92,0% $OH = [\alpha]_D^{21^\circ C} = -35,5$ ($c=1,0$; CH ₂ Cl ₂)
3		<chem>CC(O)CC1=CC=CC=C1</chem> Álcool = hidrólise do isômero acetilado (1.5b) Rend: 38,5% <i>e.e.</i> : 94.0% $[\alpha]_D^{21^\circ C} = +38,0$ ($c=1,0$; CH ₂ Cl ₂)
Conversão: 49 %		E = 106

^a Cromatograma referente aos compostos **1.5**, **1.5a** e **1.5b** acetilados. Condições da injeção: coluna CHIRASILDEX CB (fase estacionária β-cyclodextrin 25 m × 0.25 mm espessura de 0.25 μm, CRHOMOPACK - Varian®). Forno em temperatura inicial de 80 °C, razão de aquecimento 2 °C/min até 160 °C; tempo total de 60 min; temperatura do injetor 200 °C; temperatura do detector FID 275 °C; injeção no modo splitless; gás de arraste (H₂) em pressão de 80 kPa.

Aproveitando informações do trabalho desenvolvido no capítulo 2, envolvendo estudo em Ressonância Magnética Nuclear em determinação de excesso enantiomérico, adaptou-se uma metodologia para verificar o *e.e.* do β-hidróxi telureto **1.5b** por RMN de ¹²⁵Te utilizando a amida (*N*-(1-pheniletil)acetamida) como agente de solvatação quiral (**Tabela 1.9**).

Tabela 1.9. Resultados obtidos na RCE em CO₂-sc para o composto de Te, na condição otimizada.

Entradas	RMN de ¹²⁵ Te (TePh) ^a	Resultados
		(1.5a)

^a **Condições utilizadas:** Temperatura: 273K; janela espectral: 595.4323 ppm = 75187.969 Hz; resolução espectral: 1.15 Hz; Frequência do Te: 126,24 MHz; ns: 512 scans; aquisição com 64k pontos; tempo de relaxação entre os pulsos: 1,0 s

O resultado obtido para o β -hidróxi-telureto **1.5b**, resultante da RCE, foi de 92% de *e.e.*, empregando 15 equivalentes da *N*-(1-pheniletil)acetamida, o que garantiu uma boa separação dos sinais. Não foi possível realizar um estudo detalhado para confirmar a exatidão da metodologia, mas espera-se validar esta metodologia utilizando um ácido carboxílico enantiomericamente puro para quantificação via RMN de ¹H, metodologia amplamente empregada na literatura.⁵²

Comparando os nossos resultados para os três compostos de calcogênio, observa-se que todos apresentaram um bom comportamento em condições supercríticas. Em especial, para os teluretos vinílicos, decidimos ampliar a série de compostos estudados, como passaremos a relatar a seguir.

1.3.3.3. Resolução de teluretos vinílicos

Teluretos vinílicos estudados anteriormente por nosso grupo foram utilizados para complementar o estudo de resolução cinética enzimática em CO₂-sc, com a finalidade de comparar nossos resultados com os obtidos em solvente proveniente de fontes não renováveis (hexano), solvente este amplamente empregado em resolução cinética enzimática.⁴⁹

Os γ -hidróxi teluretos escolhidos (**Esquema 1.3**) são blocos sintéticos úteis na preparação de lactonas, que, até o momento, haviam sido preparadas na forma

⁵² Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 17-117.

racêmica,⁵³ utilizando esta metodologia. As lactonas enantiomericamente puras possuem algumas atividades interessantes (**Esquema 1.3**).

Esquema 1.3. Teluretos vinílicos intermediários para obtenção de lactonas com atividade biológica, submetidos a condições supercríticas.

Antes de iniciar a RCE em CO₂-sc com os teluretos racêmicos (**1.11**, **1.12** e **1.13**), estes foram submetidos a cromatografia gasosa com coluna quiral (β-ciclodextrina). Inicialmente, as análises seriam realizadas em CLAE. No entanto, o grupo do Prof. Dr. Leandro Helgueira de Andrade observou que teluretos, quando analisados em CLAE, sofrem decomposição, comprometendo a coluna quiral e levando a perda de resolução. Para evitar tais problemas, utilizou-se a cromatografia gasosa (**Figura 1.19**).

⁵³ Bassora, B. K., Da Costa, C. E., Gariani, R. A., Comassetto, J. V., Dos Santos, A. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1485-1487.

Figura 1.19. Cromatografia gasosa dos Teluretos vinílicos racêmicos na forma acetilada.

Depois de seguidas injeções para otimização da condição de separação dos enantiômeros, via cromatográfica gasosa, os compostos devidamente derivatizados na forma de acetato, apresentaram indícios de decomposição. Tal problema foi notado somente durante a injeção do composto **1.13**, porque até o momento a condição obtida de separação dos enantiômeros do composto **1.12** apresentava-se razoável, exceto por, um pequeno mas incoerente excesso enantiomérico (proporção 55 : 45 (**Figura 1.19 (a)** no resultado final). Deu-se sequência imaginando que a diferença entre a integração para os dois enantiômero poderia ser devida a alguma impureza presente na amostra. Esta possibilidade foi logo descartada, quando o composto **1.11** puro (**Figura 1.19 (b)**) foi analisado e apresentou vários sinais. Outras injeções foram realizadas e nenhum resultado diferente foi observado para o composto **1.11**. Assim, a possibilidade de decomposição dos γ -hidróxi teluretos em temperatura elevadas parecia ser real. A suspeita foi comprovada no momento em que o composto **1.13** (**Figura 1.19 (c), 1-cromatograma**) foi injetado na sua forma racêmica, e pela injeção do álcool não derivatizado (**Figura 1.19 (c), 2-cromatograma**), compostos estes que apresentaram o mesmo tempo de retenção. Outra evidência que eliminou qualquer dúvida, foi obtida quando o composto **1.13** foi injetado em sua forma enantiomericamente enriquecida. Mesmo assim, o cromatograma apresentou proporções de integração idênticas as obtidas nas injeções anteriormente citadas (**Figura 1.19 (c), 3-cromatograma**).

Consequentemente, a cromatografia gasosa foi abandonada e iniciaram-se alguns testes de determinação do excesso enantiomérico por Ressonância Magnética Nuclear de telúrio-125. A metodologia aplicada para determinação dos *e.e.* foi o método empregando um agente de solvatação quiral (ASQ)⁵⁴, inicialmente empregou-se uma

⁵⁴ Em inglês *Chiral Solvating Agents*

amina quiral ((+)-1-feniletilamina) como agente de solvatação quiral (ASQ). Uma análise foi realizada a 27°C, em um equipamento de 300MHz de fabricação Bruker. No entanto, os sinais referentes aos complexos diastereoisoméricos formados em solução foram separados parcialmente (**Figura 1.20**).

Figura 1.20. 300MHz RMN de ¹²⁵Te do telureto vinílico racêmico **1.7** (8 mg). Sequência de pulso qualitativo, temperatura controlada 27°C, solvente CDCl₃, 10 equivalentes do CSA 1-feniletilamina. Referência interna PhTeTePh = 422ppm.

A separação assim obtida não foi satisfatória, mas os resultados nos levaram a realizar novas análises em um equipamento de maior campo magnético, de mesma fabricação operando a 500MHz, isto porque na literatura encontram-se relatos de que o emprego de agentes de solvatação quiral apresenta melhores resultados em campos magnéticos maiores.¹⁵ Repetiu a análise a 27°C no aparelho de 500MHz (**Figura 1.21**), mas mesmo assim não foi possível obter a separação total dos sinais, mesmo a uma temperatura de -3°C (**Figura 1.22 (a)**).

Figura 1.21. 500MHz RMN de ¹²⁵Te do telureto vinílico racêmico **1.7** (8 mg). Sequência de pulso qualitativo, temperatura controlada 27°C, solvente CDCl₃, 10 equivalentes do ASQ 1-feniletilamina. Referência interna PhTeTePh = 422ppm.

Como a variação da temperatura não foi suficiente para melhorar a separação dos sinais, optou-se pela troca do solvente de clorofórmio para benzeno deuterado, visando o aumento do efeito anisotrópico, com consequente separação dos sinais.¹⁵ Entretanto, o resultado foi pior (**figura 1.22 (b)**), levando à coalescência dos sinais.

Figura 1.22. RMN de ¹²⁵Te 500MHz do telureto vinílico racêmico (**1.7**) na forma de álcool. Sequência de pulso qualitativo, **(a)** temperatura controlada -3°C, solvente CDCl₃, 10 equivalentes do ASQ 1-feniletilamina. **(b)** temperatura controlada -3°C, solvente *d*₆-benzeno, 10 equivalentes do ASQ 1-fenil etilamina. Ambos experimentos utilizaram como referência interna PhTeTePh = 422ppm.

Em uma nova tentativa, substituiu-se a 1-feniletilamina (ASQ) pelas seguintes amidas: (*S*)-*N*-(1-feniletil)benzilamida e (*S*)-*N*-(1-feniletil)acetamida. Essas amidas foram testadas (**Tabela 1.10**) com os teluretos racêmicos.

Tabela 1.10. Resolução por RMN de ¹²⁵Te dos compostos **1.7**, **1.8** e **1.9** empregando ASQ

Entrada	$\Delta\delta$ = RMN de ¹²⁵ Te	Complexo
		diastereoisomérico (ASQ)

1		composto 1.8 +
2		composto 1.8 +
3		composto 1.9 +
4		composto 1.9 +
5		composto 1.7 +
6		composto 1.7 +

Ressalta-se que as análises apresentadas na **tabela 1.10** foram realizadas de forma preliminar, utilizando o tempo de relaxação de 0,3 ms. A (*S*)-*N*-(1-feniletil)acetamida (Entradas, 1, 3 e 5) apresentou melhor resultado na enantiodiferenciação dos teluretos vinílicos **1.7**, **1.8** e **1.9**, enquanto que os resultados obtidos com a (*S*)-*N*-(1-feniletil)benzilamida não foram satisfatórios, como observado na **tabela 1.10** (Entradas, 2, 4 e 6), gerando um $\Delta\delta$ menor, provavelmente devido a

difículdade de aproximação dos substratos para formação da ligação de hidrogênio com o ASQ. As mesmas condições foram utilizadas para os teluretos acetilados, mas não foram obtidos resultados satisfatórios, mostrando a importância da ligação de hidrogênio, que deve ser menos efetiva para os compostos acetilados.

1.3.4. Planejamento Estatístico para o γ -hidróxi teluretos

Determinada a condição para determinação do *e.e.* via RMN de ¹²⁵Te para os teluretos vinílicos **1.7**, **1.8** e **1.9**, selecionou-se o composto **1.7** para realizar um experimento de RCE com na melhor condição encontrada para o composto **1.1** (Quadro 1, página 47). Os resultados obtidos para este experimento estão apresentados na figura 1.23.

Figura 1.23. RMN de ¹²⁵Te 400MHz do telureto vinílico (**1.7**). Sequência de pulso quantitativo, (a) álcool remanescente, (b) álcool oriundo da acetilação, (c) álcool racêmico. Os experimentos utilizaram como referência interna PhTeTePh = 422ppm, 10 °C, 9 equivalentes do ASQ (*S*)-*N*-(1-feniletil)acetamida, solvente CDCl₃.

Pode-se notar que o resultado não foi satisfatório para o composto **1.7**. Imediatamente, dois novos ensaios foram realizados variando alguns parâmetros de forma empírica (Tabela 1.13 (Ensaio 2)). Desta maneira a condição do quadro 1 foi transcrita para a tabela 1.13 e foi chamada de ensaio 1. Em um novo ensaio o tempo reacional foi aumentado, resultando em um tempo total de 203 min.. Esta pequena alteração foi suficiente para que o *e.e.* do álcool remanescente subisse para 81,8% (Tabela 1.13, entrada 4, ensaio 2). Quando este resultado foi comparado com resultado obtido no experimento realizado em hexano (96% *e.e.*),⁵³ ficou evidente que pequenos ajustes no tempo total poderiam levar a melhores *e.e.* Com foco em melhorar o excesso enantiomérico do álcool remanescente, e levando em consideração a informação

encontrada na literatura de que a enzima trabalha com a conformação muito próximo do seu meio natural (meio reacional aquoso), quando envolvida em um líquido iônico, um novo ensaio (Tabela 1.11, ensaio 3) foi realizado com 1 equivalente de [BMIM][PF₆], nas mesmas condições do ensaio 1.⁵⁵

Tabela 1.11. Variações empírica nas condições experimentais da RCE do telureto 1.7.

Entrada		1 ^a	2 ^b	3 ^c
		Ensaio	Ensaio	Ensaio
1	Rend. 1.7b (oriundo do OAc)	60	62	70
2	Rend. 1.7a (álcool remanescente)	45	46	46
3	<i>e.e.</i> 1.7b (oriundo do OAc)	>99	>99	>99
4	<i>e.e.</i> 1.7a (álcool remanescente)	67,2	81,8	72,8
5	Conversão	40	42	45
6	E	>200	>200	>200

Condições: ^a tempo = 163 min, Pressão = 231,7 bar, Temperatura = 37 °C, Enzima = 100 mg, Líquido iônico = 0 mg.

^b tempo = 203 min, Pressão = 231,7 bar, Temperatura = 37 °C, Enzima = 100 mg, Líquido iônico = 0 mg.

^c tempo = 163 min, Pressão = 231,7 bar, Temperatura = 37 °C, Enzima = 100 mg, Líquido iônico = 294 mg.

O ensaio 3 (Tabela 1.11, entrada 4) empregando [BMIM][PF₆], apresentou um excesso enantiomérico de 72,8 %, ligeiramente maior que a reação sem líquido iônico (ensaio 1, Tabela 1.11, entrada 4), indicando que pequenos ajustes nas condições reacionais com [BMIM][PF₆] poderiam levar a melhora do *e.e.* do γ -hidróxi telureto 1.7a remanescente. Procurando evitar variações empíricas, optou-se por desenvolver um novo planejamento experimental (Tabela 1.12) que utilizasse como base resultados do primeiro planejamento (Doehlert). Sabendo-se que a pressão foi a variável que mais influenciou no primeiro planejamento, esta foi mantida como variável de processo, enquanto as outras variáveis foram mantidas em seus respectivos pontos ótimos. Assim, o número de equivalentes de líquido iônico (LI) foi adicionado como uma nova variável, resultando no seguinte planejamento (Tabela 1.12). Vale destacar que

⁵⁵ Enzima em LI, Jenkins, H. D., B.; Yizhak M. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2695-2754. Porque o [BMIM][PF₆] foi escolhido: Kaar, J. L.; Jesionowski, A. M.; Berberich, J. A.; Moulton, R.; Russell A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4125-4131.

buscava-se a melhora do tempo total de reação e do rendimento, frente aos resultados obtidos na resolução cinética enzimática com hexano.⁵⁶

Tabela 1.12. Planejamento estatístico estrela, para RCE do telureto **1.7** com [BMIM][PF₆].

Experimento	Pressão (bar)	LI (eq.)	e.e. (1.7a)	e.e. (1.7b)	Conversão	E
1	214,000	0,500	80,0	>99	44	>200
2	214,000	1,500	82,3	>99	45	>200
3	250,000	0,500	78,1	>99	44	>200
4	250,000	1,500	88,0	>99	47	>200
5	206,540	0,750	90,7	>99	48	>200
6	257,500	0,750	84,0	>99	46	>200
7	232,000	0,043	86,0	>99	46	>200
8	232,000	1,457	78,4	>99	44	>200
9 (PontoCentral)	232,000	0,750	83,2	>99	45	>200
10 (PontoCentral)	232,000	0,750	85,2	>99	46	>200
11 (PontoCentral)	232,000	0,750	91,4	>99	48	>200

*Os experimentos foram realizados na seguinte ordem = 4, 10, 1, 5, 7, 2, 11, 8, 6, 9, 3
O tempo foi fixado em 3h30min.; acetato de vinila: 1mL; Temperatura de 37°C.

1.3.5. Planejamento Composto Central - Estrela

Para otimizar o excesso enantiomérico do álcool remanescente, foi construído um Planejamento Composto Central do tipo Estrela,⁵⁷ com foco na rotacionalidade, $\alpha = 1,414$. A região experimental escolhida foi próxima ao “ponto de ótimo” do e.e. do acetato no planejamento (Doehlert). Embora em todos os experimentos fossem obtidos valores de e.e. >99% para o composto acetilado, evidenciando a robustez da metodologia empregada, o e.e. do álcool mostrou-se difícil de otimizar.

⁵⁶ Melhor condição obtida em hexano: tempo = 4 h, conversão = 49 %, e.e. = 96% álcool remanescente, e.e. = 98% álcool proveniente do acetato, rendimento = 32 / 32 respectivamente.

⁵⁷ Wardrop, D.M. and R.H. Myers, *Journal of Statistical Planning and Inference*, **1990**, 25, 7-28.

Figura 1.24. Distribuição dos pontos experimentais no planejamento composto central tipo estrela

Os níveis estudados e os valores de *e.e.* obtidos estão descritos na [tabela 1.12](#). O planejamento foi analisado segundo a Metodologia de Superfície de Resposta (RSM), ajustando os dados a um modelo polinomial quadrático. A [figura 1.25](#) apresenta a superfície de resposta obtida para o planejamento em que os círculos em azul são os pontos experimentais, e a [figura 1.26](#) apresenta a projeção da superfície de resposta, em um gráfico de contornos, que permite visualizar melhor os efeitos das variáveis. A variável pressão apresentou o mesmo efeito visualizado no planejamento anterior (Doehlert), isto é, a região ótima para o excesso enantiomérico do álcool está localizada a baixas pressões. Apesar de a faixa de pressões estudada fornecer os melhores resultados para o excesso enantiomérico do acetato (>99%), o mesmo não é verdade para o álcool e a presença de líquido iônico não inverteu essa tendência. Além de não modificar o comportamento da enzima para a resolução do acetato, sua influência sobre o álcool não apresentou significância estatística.

Figura 1.25. Superfície de Resposta obtida para o Planejamento Composto Central.

Neste planejamento, aplicando regressão por mínimos quadrados, obtém-se o valor de *e.e.* do álcool próximo aos valores mínimos, na região em verde escuro na [figura 1.26](#), sendo que os valores de mínimo são $P = 235,8$ bar e $LI = 1,1$ eq. Esta metodologia experimental não permite extrapolações para fora da região de estudo. Assim, pode-se sugerir os seguintes valores para as variáveis estudadas: $P = 206,5$ bar e $LI = 0,3$ eq., que são os valores apresentados na região em vermelho da [figura 1.26](#). Apesar desta restrição metodológica, fica evidente que o vetor gradiente indica para região de valor máximo de *e.e.*, valores baixos de pressão (ao redor de 180 bar), e mínimo ou nenhum equivalente de LI. Este resultado torna o efeito do líquido iônico, nas condições estudadas, irrelevante do ponto de vista estatístico.

Figura 1.26. Gráfico de contornos para o Planejamento Composto Central.

Mesmo o líquido iônico não apresentando relevância estatística, foi considerada a seguinte condição ótima para realização dos ensaios, segundo o planejamento estrela ([quadro 1.2](#)).

Quadro 1.2. Melhor condição reacional para RCE em CO₂-sc segundo planejamento estrela.

Pressão (bar)	Temperatura (°C)	Tempo (min.)	LI (eq.)	Qtd. Enzima (mg)
206,5	37	180	0,3	100

Mesmo sabendo da irrelevância do uso do LI, realizou-se um experimento com a condição do [quadro 1.2](#), cujo o resultado está resumido na entrada 1 da [tabela 1.13](#). Ao fim deste ensaio, um outro, na ausência de [BMIM][PF₆] foi realizado. O excesso enantiomérico >99% do enantiômero **D** foi mantido, enquanto o álcool apresentou um *e.e.* ligeiramente maior, de cerca de 86,3% ([Tabela 1.13](#), entrada 2).

Os ensaios com o composto **A** com R=H, levou-nos a realizar os ensaios subsequentes com o álcool **A** com R= Ph, ⁿBu e ⁿHex sem a presença do LI. Contudo, os ensaios apresentaram o mesmo comportamento, sendo mantidos os *e.e.* do produto acetilado **D** >99%, enquanto que, para o álcool **B**, os excessos foram baixos, 56,3; 64,8 e 67,2%, respectivamente (Tabela 1.13).

Tabela 1.13. Resultados finais do planejamento estatístico estrela.

Entrada	R ^a	LI eq.	Rend.	Rend.	<i>e.e.</i>	<i>e.e.</i>	<i>c</i>	[α] _D	E
			B (%)	D (%)	B	D		B/C/D	
1	H	0,3	37	37	80,0	>99	44	-	>200
2	H	-	32	37	86,3	>99	46	-	>200
3	Ph	-	55	13	56,3	>99	36	-3,0/+34,4/+15,0 ^b	>200
4	ⁿ Bu	-	60	28	64,8	>99	39	+2,0/+12,5/-4,5 ^c	>200
5	ⁿ Hex	-	62	26	67,2	>99	40	+4,0/+13,6/-5,3 ^d	>200

^a Condições: Empregou 1 mmol do composto A nas reações - [α]_D^{23°C}: (*c* = 0,75, CH₂Cl₂)/ (*c* = 1,25, CH₂Cl₂); ^c Condição [α]_D^{20°C}: (*c* = 1,0, CHCl₃); ^d Condição [α]_D^{22°C}: (*c* = 1,0, CHCl₃); ^e Condição [α]_D^{24°C}: (*c* = 1,68, CHCl₃) / (*c* = 0,98, CHCl₃).

Os resultados obtidos com os γ-hidróxi teluretos em CO₂-sc (Tabela 1.11.) podem ser comparados com experimentos realizados em hexano (Tabela 1.12.), sendo possível notar que a razão enantiomérica (E) dos ensaios em CO₂-sc sempre apresentou valores maiores (>200). Os tempos utilizados nas reações em hexano variaram entre 240-1800min., e em CO₂-sc o tempo foi mantido constante em 180 min., valor baseado no planejamento Doehlert.

Vale destacar um dado importante observado para o composto **1.7** durante a RCE em hexano. Neste ensaio foi possível notar sinais de degradação, sendo formado um precipitado de telúrio elementar na superfície da CALB, mesmo com os cuidados requeridos quando se trabalha com teluretos (ausência de luz e oxigênio).⁵⁸ Pode-se então notar que o rendimento final total do álcool remanescente e do acetato foi de 41,3 % (Tabela 1.14, entrada 4). Quando o experimento foi realizado em CO₂-sc não se observaram sinais de decomposição, o que resultou em um aumento no rendimento

⁵⁸ Ouchi, A.; Hyugano, T.; Liu, C. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4870–4876.

total, que passou para 68,0 % (Tabela 1.14, entrada 3). Vale ressaltar que o valor de *E*, em hexano, foi de 29, enquanto que em CO₂-sc foi de >200, ou seja, a enantiosseletividade enzimática em CO₂-sc foi aproximadamente 100 vezes maior.

Tabela 1.14. Resultados obtido na literatura em hexano.⁵³

A $\xrightarrow[\text{condições literatura}]{\text{CALB}}$ B + C

Entrada	R ^f	Temp. (°C)	tempo (h)	Rend. (%) B	Rend. (%) C	<i>e.e.</i> B	<i>e.e.</i> C	<i>c</i>	[α] _D B/C	E
1	H ^a	30	4	36,0	32,0	95	97	49	+6,0/-27 ^b	>200
2	ⁿ Bu ^a	35	24	34,0	33,0	94	96	49	+6,1/+13,5 ^c	174
3	ⁿ Hex ^a	35	60	33,0	33,0	96	96	50	+9,9/+16,0 ^d	193
4	Ph ^a	35	48	14,7	26,6	82	84	49	-11,2/+7,9 ^e	29

^a resultados não publicados. ^b Condição [α]_D^{23°C}: (c = 0,75, CH₂Cl₂) / (c = 1,25, CH₂Cl₂); ^c Condição [α]_D^{20°C}: (c = 1,0, CHCl₃); ^d Condição [α]_D^{22°C}: (c = 1,0, CHCl₃); ^e Condição [α]_D^{24°C}: (c = 1,68, CHCl₃) / (c = 0,98, CHCl₃). ^f Utilizou 1 mmol do composto A nas reações.

Os compostos **1.8**, **1.9** e **1.10** diferenciam-se apenas pelo aumento do volume do grupo R (Tabela 1.12), e quando foram submetidos à melhor condição para RCE, obtida para o substrato **1.7**, resultaram em baixos excessos enantioméricos. Um novo planejamento sem LI seria de extrema utilidade, para que se pudesse obter um melhor valor de *e.e.* do álcool remanescente.

1.4. Considerações finais

Os β-hidróxi calcogenetos apresentaram um excelente comportamento em RCE utilizando CO₂-sc como solvente. Os métodos de análise apresentaram-se reprodutíveis exeto para o β-hidróxi telureto, que mostrou resultados contraditórios quando analisado por cromatografia gasosa ou RMN de ¹²⁵Te. Desta maneira, a validação do método de análise por RMN de ¹²⁵Te faz-se necessária.

O γ-hidróxi teluretos vinílico **1.7** foi o substrato modelo para realização do planejamento tipo estrela, apresentando um ótimo comportamento em CO₂-sc. O uso do líquido iônico estudado mostrou-se irrelevante para a melhoria dos *e.e.*, segundo a superfície resposta obtida pelo planejamento estrela. Assim, o CO₂-sc foi empregado para os substratos **1.8**, **1.9** e **1.10** nas condições determinadas para o composto **1.7**

mas, que por sua vez não se mostraram adequadas. Desta forma, uma pequena otimização já esta sendo realizada para os compostos **1.8**, **1.9** e **1.10**, visto que o composto **1.10** não apresentou sinais de decomposição como mostrado em RCE na hexano.

Como perspectiva, tais resoluções estão sendo expandidas para aminas secundárias. Adicionalmente, acrescentar-se-á um complemento ao reator, com uma coluna para otimizar a purificação dos substratos.

Capítulo 2 — Determinação de excesso enantiomérico via RMN de ^{125}Te

2.1 Introdução

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 ou aperfeiçoadas para esta finalidade, além de compreender seu mecanismo de funcionamento. A química fina e a indústria farmacêutica têm mostrado grande interesse nas técnicas de determinação de excessos enantioméricos, pois alguns países são detentores de duras leis reguladoras que regem a inserção, no mercado, de novas drogas enantiomericamente puras. A medida do excesso enantiomérico por RMN tornou-se uma ferramenta muito importante contra fraudes em medicamentos. Sabe-se que os enantiômeros possuem diferentes atividades, por exemplo, o (S)-warfarin tem um potencial seis vezes maior como anticoagulante que seu respectivo enantiômero (R); o alcalóide (-)-levorfanol é um potente analgésico narcótico; porém, seu enantiômero (+) não possui atividade como analgésico, mas está sendo introduzido no mercado como supressor de tosse.

Dessa maneira, métodos eficientes para reconhecimento quiral ainda são imprescindíveis para determinação enantiomérica. A determinação da composição enantiomérica pela medida de rotação óptica é um método muito simples, mas deve ser utilizado com cuidado, pois existem diversas fontes potenciais de erro neste método, como a presença de uma impureza quiral e diferenças na polaridade do solvente, na temperatura, no pH da solução, etc. Portanto, torna-se necessário usar diferentes métodos de análises quando se quer determinar a pureza enantiomérica. Na literatura, encontram-se vários métodos, tais como: Ressonância Magnética Nuclear (RMN), métodos cromatográficos, cinéticos e outros (diluição de isótopo, calorimétrico).

Em um meio aquiral, os enantiômeros não podem ser diferenciados por RMN, pois a ressonância dos núcleos é isócrona. No entanto, a ressonância de determinados núcleos, em diastereoisômeros, é anisócrona, podendo estes serem distinguidos. Ainda para a determinação de pureza enantiomérica usando RMN, um auxiliar quiral é requerido para converter a mistura de enantiômeros numa mistura de

diastereoisômeros. O deslocamento químico não equivalente observado para os diastereoisômeros pode fornecer resolução suficiente entre os sinais, sendo possível a determinação da composição diastereoisomérica pela integração dos sinais, o que corresponde à composição enantiomérica da mistura original. Os auxiliares quirais usados em métodos do RMN são:

- Agentes quirais de deslocamento, derivados de lantanídeo (RQD): atuam como agentes de deslocamento químico. O primeiro composto descrito foi o tris(3-*t*-butilhidróximetileno-*d*-camforato) de európio(III) $[\text{Eu}(\text{PVC})_3]$,¹⁴ empregado na separação do enantiômeros da α -feniletilamina (PEA) e de outras aminas. No entanto, para outras funções químicas, outros RQDs apresentam melhor desempenho.

- Agentes quirais de derivatização (AQD): Na técnica que utiliza AQDs, a mistura enantiomérica é convertida em par de diastereoisômeros com um AQD apropriado, e os grupos enantiotópicos da amostra original são observados como grupos diastereotópicos, por comparação interna. O ácido α -metóxi- α -trifluorometilfenilacético [ácido de Mosher, MTPA]⁵⁹ é o mais conhecido e utilizado.

- Agentes de solvatação quiral (ASQ): Criam um ambiente espacial diferente para o núcleo quiral. Assim, um soluto enantiomericamente puro ou enriquecido apresenta um espectro de RMN diferente quando puro ou dissolvido em solvente quiral. Este fato foi previsto por Mislow e Raban⁶⁰ e experimentalmente

⁵⁹ Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 512.

⁶⁰ Mislow, K.; Raban, M. *Top. Stereochem.* **1967**, *1*, 1.

demonstrado por Pirkle.⁶¹ Desde então, ASQs vem sendo estudados e vários exemplos têm sido amplamente discutidos na literatura.⁶²

Dentre os três métodos apresentados, utilizaremos neste estudo o método que emprega agentes de solvatação quiral (ASQ) já que o mesmo possui algumas vantagens frente às outras duas técnicas: (1) o preparo da amostra é extremamente rápido, (2) não ocorre racemização das amostras, pois não é necessária reação química, (3) o complexo formado permanece em solução, sem risco de precipitação. Vale ressaltar que neste método o agente de solvatação não precisa ser enantiomericamente puro, pois apenas na forma racêmica o ASQ possuirá um deslocamento químico $\Delta\delta = 0$. Em qualquer outra proporção enantiomérica os valores de $\Delta\delta$ serão diferentes de zero. Contudo, um problema deste método, ao empregar RMN de ^1H , é fornecer valores pequenos de $\Delta\delta$. No entanto, equipamentos de campos alto ajudam a diminuir tal problema.

Um exemplo clássico, descrito na literatura é o emprego da PEA como ASQ para a resolução do ácido (R)-orto-acetilmandélico (Figura 2.1).

⁶¹ Pirkle, W. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1837.

⁶² Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.* **1982**, *13*, 263.

Figura 2.1. Exemplo da feniletilamina atuando como agente de solvatação quiral.

A interação do ácido orto-acetilmandélico com o ASQ (S)-PEA fornece dois complexos diastereoisoméricos que possuem diferentes propriedades e deslocamento químico,⁶³ gerando um dubleto relativo aos complexos [(S)-PEA / ácido (R)-orto-acetilmandélico] e [(S)-PEA / ácido (S)-orto-acetilmandélico], que se deslocam para baixas frequências em temperatura baixas, que permitem que as estruturas diastereoisoméricas atinjam uma conformação de menor energia (**Figura 2.1, Parte B**). Com a variação da temperatura (318-268K), a possibilidade de existir um confômero preferencial nas temperaturas mais baixas torna-se mais provável, o que resulta,

⁶³ Parker, D.; Taylor R. J. *Tetrahedron* **1987**, 43, 5451.

(Figura 2.1, Parte B), por exemplo, em uma grande diferença de deslocamento químico a 268K.

Ao variar a proporção da (S)-PEA frente ao ácido (R)-orto-acetilmandélico (Figura 2.1, Parte A), observa-se um valor máximo de $\Delta\delta_{\text{H}}$ quando se tem 96% da (R)-PEA e 97% da (S)-PEA em diferentes tubos.

Em nosso trabalho, ao invés de utilizar RMN de ^1H para determinação de excesso enantiomérico como exemplificado na Figura 2.1, empregaremos moléculas contendo telúrio em sua estrutura, levando em consideração que algumas propriedades de ressonância deste núcleo, como a sensibilidade e a boa receptividade (frente ao núcleo de ^{13}C), fazem do mesmo um elemento atrativo para ser utilizado em moléculas atuando como ASQ. A ampla janela espectral da RMN de ^{125}Te pode gerar um $\Delta\delta$ de 5.000 ppm contra 15 ppm do RMN de ^1H , reforçando a possibilidade de emprego de sondas contendo telúrio nos estudos de enantiodiferenciação, pois torna-se praticamente impossível a sobreposição de sinais devido a ampla faixa espectral. Desta forma, um breve levantamento sobre algumas propriedades deste elemento, tais como: deslocamento químico, constante de acoplamento e estudos estereoquímicos empregando RMN de ^{125}Te , serão apresentados a seguir, com o intuito de esclarecer as vantagem de utilizar o telúrio 125 em Ressonância Magnética Nuclear.

2.1.1 Ressonância Magnética Nuclear de ^{125}Te

Estudos de RMN com núcleo de telúrio são raros na literatura. No entanto, este elemento possui propriedades interessantes: apresenta dois isótopos ativos em RMN, o ^{123}Te e o ^{125}Te . A análise dos dados de receptividade destes isótopos (Tabela 2.1), juntamente com os valores de abundância natural, tornam claro o porquê do ^{125}Te ter sido o mais estudado.¹⁴

Tabela 2.1. Propriedades nucleares de ^{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

2.1.2 Deslocamento químico

Os deslocamentos químicos do ^{125}Te são registrados tendo o telureto de dimetila como referência ($\delta = 0$ ppm). Este composto pode ser usado como referência interna ou externa. Por ser volátil, o telureto de dimetila (p.e. = 36°C) pode ser facilmente removido de amostras, desde que estas não sejam também voláteis. Contudo, este padrão não é totalmente inerte e, por esse motivo, é usado normalmente como referência externa. Devido ao seu odor desagradável, vários químicos preferem trabalhar com uma solução de ditelureto de difenila em CDCl_3 ($\delta = 422$ ppm) como referência.

A variação do deslocamento químico do ^{125}Te é bem ampla, aproximadamente 5000 ppm. A **tabela 2.2** mostra o deslocamento químico de alguns compostos selecionados.⁵

Tabela 2.2. Deslocamento químico de ^{125}Te de compostos selecionados

Composto	$\delta^{125}\text{Te}$ (ppm) ^a
TeCl_4	1138 , 1237 ^b
PhTeCl_3	917, 1229 ^b
MeTeMe	0
PhTePh	330
PhTeCH=CH_2	615
PhTeC=CHPh	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 do ^{125}Te está sujeito a uma grande dependência da temperatura.⁶⁴ Os sinais podem ser deslocados vários ppms com apenas alguns graus Celsius de variação da temperatura. Por este motivo, a temperatura deve ser muito bem controlada durante o experimento.

⁶⁴ Goering, H. L., Eikenberry, J. N., Koerner, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 5913.

A dependência da concentração é relativamente pequena e pode ser negligenciada em experimentos com concentração baixa a moderada. O solvente também tem uma importante influência no deslocamento químico de compostos contendo este elemento. Assim, análises em solventes diferentes podem levar a uma grande diferença no deslocamento químico.

2.1.3 Constantes de acoplamento

Dados de constantes de acoplamento envolvendo ^{125}Te não são muito abundantes na literatura e são principalmente relativos a acoplamentos de uma ligação (1J). A **Tabela 2.3** mostra o valor típico de várias constantes de acoplamento envolvendo ^{125}Te .^{65,66}

Tabela 2.3. 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 do n° de H do átomo de C)	MeTeMe (162 Hz) $(\text{H}_2\text{C}=\text{CH})_2\text{Te}$ (285 Hz) $\text{MeTeHC}=\text{CHBu}$ (531 Hz)
$^1J(^{125}\text{Te} - ^{19}\text{F})$	Varia muito conforme o composto	Ph_2TeF_2 (530 Hz) TeF_6 (3688 Hz)

2.1.4 Aplicações estereoquímicas

Poucos exemplos de utilização de RMN de ^{125}Te para estudo estereoquímicos foram publicados. No entanto, a grande diferença no deslocamento químico do ^{125}Te , observado em misturas diastereoisoméricas, transforma o uso de tal técnica em um campo de estudos interessante e com possibilidade de crescimento no futuro.

Podemos apontar, como exemplo (**Figura 2.2**), os estereoisômeros do composto bicíclico **2.1**, cujos estereoisômeros diferem em 34 ppm de deslocamento químico no RMN de ^{125}Te .⁶⁶ A diferença de deslocamento químico dos dois derivados

⁶⁵ Fraser, R. R., Petit, M. A., Saunders, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 1450.

⁶⁶ Luthra, N. P.; Odom, J. D.; (Eds. Patai, S.; Rapport, Z.) Willey, Chichester, **1986**, 189.

diastereoméricos do composto **2.2**, derivado da canfora, é ainda maior e chega ao 177 ppm.⁶⁷

Figura 2.2. deslocamento químico de isômeros em RMN de ^{125}Te

Observações preliminares realizadas por Chieffi,⁶⁸ durante seu doutoramento, mostraram que os teluroferrocenos apresentam comportamento interessante frente a agentes de solvatação quirais (ASQ). A verbenona e a N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina foram utilizadas como ASQ juntamente com a (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenobarboxiamida. Chieffi observou uma pequena separação dos sinais quando empregou a verbenona, e o melhor resultado foi obtido quando utilizou a N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina. Tais resultados não foram explorados durante seu projeto, ficando como perspectiva de pesquisa futura.

Dentre diversas moléculas disponíveis, o ferroceno foi utilizado como esqueleto principal nas moléculas consideradas como sondas, devido algumas vantagens que serão descritas abaixo.

2.1.5 Preparação de ferrocenos com quiralidade planar

Do ponto de vista estereoquímico, uma das mais importantes características dos 1,2 ou 1,3-ferrocenos dissustituídos é a quiralidade planar apresentada por estes compostos. A facilidade na preparação destes compostos, enantiomericamente puros, despertou o interesse dos químicos orgânicos e vários derivados quirais de ferrocenos têm sido utilizados como ligantes em catálise assimétrica.⁶⁹

O método mais relevante para a preparação de derivados de ferroceno com

⁶⁷ Fraser, R. R., Petit, M. A., Miskow, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 3253.

⁶⁸ 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**.

⁶⁹ Togni, T.; Hayashi, T. *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science*, VCH, Weinheim, **1995**.

quiralidade planar e enantiomericamente puros, é a orto-litiação diastereosseletiva e subsequente reação com um eletrófilo apropriado. No início dos anos 70, Ugi usou uma amina quiral como grupo de metalação direta (GMD), na preparação de ferrocenos 1,2 dissustituídos e enantiomericamente puros (**Esquema 2.1**).⁷⁰

Esquema 2.1. Metalação diastereosseletiva no ferroceno.

Outra estratégia para preparação de ferrocenos com quiralidade planar via GMD e que tem sido largamente aplicada, é a que utiliza sulfóxidos **2.3a**,⁷¹ oxazolinas **2.4a**⁷² e acetais **2.5a**⁷³ (**Esquema 2.2**).

Esquema 2.2. Ferroceno contendo grupos dirigentes de metalação.

⁷⁰ Ugi, I. K.; Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389.

⁷¹ Rebiere, F.; Riant, O. Richard, L.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 568.

⁷² Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics*, **1995**, 14, 5486.

⁷³ Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 5835.

Um método para a preparação de ferrocenos 1,2-dissubstituídos e oticamente ativos, com alto excesso enantiomérico, foi recentemente desenvolvido por Snieckus, que consiste na orto-litiação enantiosseletiva do ferroceno **2.6**, com o alcalóide (-)-esparteína **2.7** como agente de indução quiral. Neste caso, pela primeira vez foi possível gerar quiralidade planar em ferrocenos (**2.6a**) com alta seletividade, chegando a 100% de *e.e.*, sem a presença de um grupo estereogênico na molécula (Esquema 2.3).⁷⁴

Esquema 2.3. Composto **2.7** indutor de quiralidade durante a litiação.

Visto que os derivados de ferroceno podem apresentar em uma única molécula três diferentes centros assimétricos (central, planar e axial (Figura 2.3)), eles tornam-se de grande interesse para os químicos orgânicos.

Figura 2.3. Diferentes centros assimétricos possíveis em ferroceno

2.1.6. Primeiro estudo com novas sondas de ferrocenos quirais em RMN de ^{125}Te

Com a finalidade de entender os efeitos observados por Chieffi, repetiu-se o

⁷⁴ Tsukazaki, M.; Tinkl, M.; Roglans, A.; Chapell, B. J.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 685.

experimento realizado com o composto de telúrio **2.8** em sua forma racêmica e o (-)-mentol **2.9** (ASQ) (Figura 2.4), o que levou a separação dos sinais referentes aos complexos diastereoisoméricos, conforme descrito por Chieffi. Adicionalmente, notou-se que proporções maiores do ASQ aumentavam o $\Delta\delta$ entre os sinais obtidos.

Figura 2.4. Separação enantiomérica do (R/S)-**2.8** em RMN de ^{125}Te utilizando o (-)-mentol como ASQ.

As melhores condições para separação da (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida foram obtidas com o (-)-mentol.²⁰ O estudo completo contou com a otimização do sistema em diferentes solventes (Figura 2.5), temperaturas (Figura 2.6) e concentrações (Figura 2.7).

Figura 2.5. Espectros variando os solventes deuterados, a 20°C, utilizando 20 equivalentes de (-)-mentol.

Figura 2.6. Espectros variando temperatura, utilizando 20 equivalentes de (-)-mentol em CDCl_3 .

Figura 2.7. Espectros com diferentes quantidades do (-)-mentol frente ao teluroferroceno, a 0°C e utilizando tolueno deuterado.

Confirmou-se que solventes apolares tendem a aumentar o efeito anisocrônico, favorecendo a formação de complexos diastereoisoméricos, enquanto que solventes polares diminuem o efeito anisocrônico por solvatar o complexo, levando a zero a diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta_{R,S}$), como se pode observar para o MeOD e d_6 -DMSO (**Figura 2.5**). Temperaturas entre 0°C e -20°C resultaram em sinais finos e com boa resolução, visto que acima de 30°C os sinais coalescem e, abaixo de -10°C, tornam-se alargados. Por fim, a variação do número de equivalentes do (-)-mentol frente ao composto de telúrio apresentou resultados interessantes. Assim, acima de 9 eq. de (-)-mentol a variação da diferença de deslocamento químico assumiu valores muito pequenos, tornando-se irrelevante a adição de mais (-)-mentol ao tubo em questão.

Com a otimização do sistema [(-)-mentol e (R/S)- **2.8**] frente a variação de temperatura, tipo de solvente e número de equivalentes do ASQ, investiu-se em outro agente de solvatação quiral, buscando uma maior separação ($\Delta\delta_{R,S}$) do que para o sistema ilustrado na **figura 2.4**. O novo sistema com o par [(-)- ou (+)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina / (R/S)-N,N-diisopropil-2-butiltelúrio-ferrocenocarboxiamida] produziu uma separação dos sinais (complexos diastereoisoméricos) de aproximadamente 1 ppm, em CDCl_3 ,⁷⁵ conforme **figura 2.8**.

Figura 2.8. Melhor condição para resolução do (R/S)-**2.8**, com a (+)- ou (-)-**2.10**, a 0°C em CH_2Cl_2 . Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequência de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como

⁷⁵ O enantiômero (+) foi dissolvido depois de sonicar em ultra-som, juntamente com o composto de telúrio. Enquanto o enantiômero (-) apresentou-se solúvel em CDCl_3 .

referencia externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto **2.8** e 2 eq do composto **2.10**. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CH_2Cl_2 .

Até o momento, a sonda estudada estava na forma racêmica, mas estudos subsequentes foram realizados com a sonda **2.8** na forma enantiomericamente pura, **(+)-2.8**, sendo possível a enantiodiferenciação dos enantiômeros da amida **(+)-** e **(-)-2.10**, resultando em sinais com diferentes deslocamentos químicos (Figura 2.9).

Figura 2.9. Enantiodiferenciação entre a sonda quiral **(+)-2.8** e a amida quiral **2.10**.⁷⁶ Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequencia de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como referencia externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto **2.8** e 2 eq do composto **2.10**. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CH_2Cl_2 .

Conforme o compostos de telúrio **(+)-2.8** interage com o substrato modelo **(+)-2.10** (letra a), gera um complexo diastereoisomérico, que fornece um sinal abaixo de 327 ppm. Da mesma forma, ocorre uma interação entre **(+)-2.8** e **(-)-2.10** (letra c), resultando em um novo sinal em frequência alta (327,7 ppm), com uma diferença de deslocamento químico ($\Delta\delta$) entre os sinais de aproximadamente 0,7 ppm. No entanto, quando o racemato **(+/-)-2.10** interage com a sonda **(+)-2.8** (letra b), as velocidades no equilíbrio são superiores ao tempo de detecção do RMN. Assim, como a troca entre os enantiômeros $[(+)\text{-}2.8 + (+)\text{-}2.10]$ e $[(+)\text{-}2.8 + (-)\text{-}2.10]$ é muito rápida, observou-se apenas um sinal no espectro de RMN de ^{125}Te . A literatura mostra este efeito como: a média dos deslocamentos deve considerar a população A e a população B ($\delta_{\text{observado}} =$

⁷⁶ Gariani, R. A.; Simonelli, F.; Oliveira, A. R. M.; Barison, A.; Comassetto, J. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 2930–2934.

$P_A\delta_A + P_B\delta_B$), na qual P_A e P_B representam a fração populacional no estado A ou estado B (**Esquema 2.4**).⁷⁷

População A

População B

Esquema 2.4. Equilíbrio entre o agente de solvatação quiral e o substrato racêmico.

O estudo preliminar com a sonda **2.8** forneceu resultados interessantes do ponto de vista da sensibilidade do átomo de telúrio, quando o composto que o contém foi submetido a diferentes enantiômeros, com temperatura e concentração rigorosamente controladas.

2.2 Objetivos

Pode-se dividir o objetivo em alguns pontos (1) efetuar a síntese de diferentes teluroferrocenos racêmicos e quirais, que forneçam maiores diferenças de deslocamento químico entre os complexos diastereoméricos.

(2) Nas novas sondas poderão ser introduzidos diferentes grupos nas posições destacadas na cor verde da molécula-modelo ilustrada acima, ou seja, os grupos ligados à amida podem variar em tamanho maior (dicroexilamina) e menor (dietilamina)). (3) A função amida será também substituída pelo grupo oxazolina. Tais variações serão importante para (4) compreender a influência destes grupos durante a interação com os substratos-modelos (amidas, ésteres, alcoóis, etc., que também serão preparados). (5) A potencialidade de diferentes heteroátomos (silício e fósforo), em lugar do átomo

⁷⁷ Gunther H., *NMR spectroscopy basic principles, concepts and application in chemistry*, 2nd Ed., 1992.

de telúrio, deverá ser avaliada para melhor compreensão da interação substrato/sonda, com o auxílio de cálculos de minimização de energia.

Finalmente, (6) correlacionar as diferentes estruturas com os resultados obtidos por meio dos deslocamentos químicos de ^{125}Te , de modo a obter uma racionalização do fenômeno em estudo.

2.3 Resultados e Discussão

2.3.1 Preparação de novas sondas oxazolínicas

2.3.1.1 Etapa 1

As teluro oxazolinas foram obtidas em três etapas, a primeira consistiu na obtenção da amida corresponde a partir do ácido 1-ferrocenocarboxílico **2.11**, que reagiu com cloreto de oxalila / DMF em diclorometano, fornecendo o composto **2.12**. A este adicionou-se o amino álcool de interesse, o (*S*)-2-amino-3-metilbutan-1-ol, preparado conforme a literatura.⁷⁸ A amida **2.13** foi obtida em 84% de rendimento isolado (Esquema 2.5).

Esquema 2.5. Procedimento geral de obtenção das amidas. O DMF foi utilizado cataliticamente.

O mecanismo para formação do composto **2.12** pode ser dividido em duas partes. Na primeira, ocorre a formação do intermediário reativo, conforme esquema 2.6.

Esquema 2.6. Obtenção do intermediário oriundo da dimetilformamida (DMF).

⁷⁸ McKennon, M. J., Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3568.

Na segunda parte, o intermediário reage com o ácido 1-ferrocenocarboxílico, gerando o cloreto de ácido **2.12** (Esquema 2.7).

Esquema 2.7. Obtenção do cloreto de acilferrocenila.

A utilização de DMF aumenta a velocidade de formação do composto **2.12** pela formação inicial do intermediário reativo.

2.3.1.2 Etapa 2

Nesta etapa, a formação da oxazolina se deu pela ciclização do composto **2.13**, conforme método apresentado no esquema 2.8. A adição do cloreto de mesila foi feita lentamente a 0°C. Quando o volume total do cloreto de mesila havia sido adicionado, permitiu-se o aumento da temperatura até a temperatura ambiente. A solução permaneceu em agitação por 1h e o composto **2.14**, de coloração alaranjada, foi obtido em 89% de rendimento.

Esquema 2.8. Síntese da oxazolinilferroceno **2.14**

Seguindo o mesmo procedimento, foi possível obter também a oxazolina **2.15** em bom rendimento, conforme tabela 2.4.

Tabela 2.4. Oxazolinilferrocenos provenientes de aminoácidos

Entrada	composto	Rendimento %
1	2.14	89
2	2.15	72

Os compostos **2.14** e **2.15** foram obtidos como sólidos de cor laranja e caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C .

2.3.1.3 Etapa 3

Estes compostos foram submetidos a reações para inserção do átomo de telúrio, conduzindo, assim, às sondas desejadas (**Tabela 2.5**).

Tabela 2.5. Obtenção das telúrio oxazolinilferrocenos

Entrada	Composto	Rendimento (%)
1	2.14a	80
2	2.14b	73
3	2.15a	83

O composto **2.14a** foi obtido pela adição do respectivo oxazolinilferroceno a uma solução contendo TMEDA, THF e $n\text{BuLi}$ a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ressalta-se que as oxazolininas são grupos orto-dirigentes devido a quiralidade central existente no carbono 5 do anel oxazolínico, que permite a formação de apenas um enantiômero com quiralidade planar no ferroceno. Os outros teluro oxazolinilferrocenos, obtidos pela mesma metodologia, foram caracterizadas por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te e foram preparados em bons rendimentos, (Tabela 2.5). O composto **2.14b** foi obtido como um monocristal e sua estrutura foi caracterizada por difração de raios-X, conforme figura 2.9a. Todos os compostos preparados apresentaram grande estabilidade em diferentes solventes orgânicos e à temperatura ambiente.

Figura 2.9a. Estrutura obtida por difração de raios-X de **2.14b**, obtida de um monocristal.

Para os compostos **2.15a** e **2.15b**, misturas diastereoisoméricas foram formadas durante a inserção do átomo de telúrio, com proporções de 78:28 e 87:13, respectivamente. Uma destas proporções diastereoisoméricas pode ser inferida do espectro de RMN de ^{125}Te , mostrado na figura 1.10.

Figura 2.10. RMN (200MHz) de ^{125}Te do composto **2.15a**, em CDCl_3 .

Inicialmente, tentou-se separar a mistura de diastereoisômeros por cromatografia de coluna em sílica gel, mas isto não foi possível, mesmo utilizando diferentes proporções de eluentes. Sendo assim, tais compostos (**2.15a** e **2.15b**) foram abandonados para o estudo de diferenciação enantiomérica.

Com os teluro oxazolinilferrocenos em mãos (**2.14a** e **2.14b**), focamos nossa atenção na preparação de diferentes teluro ferrocenilcarboxiamidas, variando o tamanho dos grupos ligados ao nitrogênio da amida, conforme será apresentado.

2.3.2 Preparação de novas sondas *N,N*-dialquil-ferrocenocarboxiamida

Com o intuito de sintetizar diferentes carboxiamidas, mas com esqueleto principal similar ao da *N,N*-diisopropil-ferrocenocarboxiamida, variaram-se apenas as aminas empregadas. A dicicloexilamina e dietilamina foram utilizadas para a síntese da *N,N*-dicicloexil-ferrocenocarboxi amida e *N,N*-dietil-ferrocenocarboxi amida, respectivamente. Vale ressaltar que a metodologia empregada foi idêntica à descrita no [item 2.3.1](#).

2.3.2.1 Distorções no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da *N,N*-diciclohexil ferrocenocarboxiamida

A *N,N*-dicicloexil-ferrocenocarboxi amida foi caracterizada por ressonância magnética de hidrogênio e de carbono 13, apresentando sinais alargados referentes aos hidrogênios do grupo cicloexila, como apresentado na [figura 2.11](#).

Figura 2.11. Espectro de RMN (300 MHz) de ^1H da N,N-dicicloexil-ferrocenocarboxi amida em CDCl_3 .

O alargamento destes sinais deve-se a um equilíbrio (**Figura 2.12**) característico de amidas,⁷⁹ no qual ora R_1 está *syn* ao átomo de oxigênio e ora em posição *anti*. Além disso, sabe-se que a ressonância magnética nuclear é uma técnica de lenta detecção, não permitindo diferenciar entre as espécies **A** e **B**, que se interconvertem mais rapidamente (**Figura 2.11**). Quando o tempo de interconversão das espécies excede o tempo limite do fenômeno da ressonância, ocorre alargamento dos sinais, como observado para esta e outras sonda.

Figura 2.12. Deslocalização eletrônica na amida, gerando possível distorção dos sinais.

Apenas os sinais do grupo ciclohexila sofreram distorção, enquanto os hidrogênios do ferroceno não apresentaram tais problemas, podendo claramente ser observado o sinal maior em 4,2 ppm, referente aos 5 hidrogênios do anel ciclopentadienila não substituído, e os outros dois sinais, correspondendo a 2 hidrogênios cada, em 4,3 ppm e 4,6 ppm, referentes aos dois pares de hidrogênios quimicamente diferentes no anel mono substituído. Mesmo realizando experimentos a 0°C e -10°C , na tentativa de favorecer uma conformação mais estável e assim conseguir uma melhor definição na multiplicidade, não foi possível visualizar nenhuma melhora.

⁷⁹ Jackman, L. M.; Sternhell, S. Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 2nd Ed., Pergamon Press, 1969, 361.

O espectro de carbono (**Figura 2.13**) também apresentou tais distorções, em analogia ao fenômeno apresentado na **figura 2.12**.

Figura 2.13. Espectro de RMN (75 MHz) de ^{13}C da N,N-dicicloexil-ferrocenocarboxi amida em CDCl_3 .

A região assinalada apresentou três tipos de carbono quimicamente diferentes. No entanto, os demais sinais do espectro de carbono (**Figura 2.13**) são coerentes com a estrutura proposta: pode-se observar em 69,7 ppm os carbonos do anel ciclopentadienila não substituído, enquanto os carbonos do anel ciclopentadienila mono substituído aparecem em 69,0 e 70,1 ppm. Estes três sinais estão melhor apresentados na expansão da região de interesse. Já o carbono *ipso* do ferroceno apresentou um deslocamento de 80,8 ppm, devido ao efeito de desblindagem causado pela carbonila da amida. Por outro lado, o carbono carbonílico apresentou um deslocamento químico de 169,6 ppm, sendo observado, em 25,4 ppm, um sinal referente ao carbono 4 do grupo cicloexila. Este último carbono apresentou-se blindado e não sofreu distorções como os carbonos 1, 2 e 3 do grupo cicloexila.

2.3.2.2 Distorções no espectro de RMN de ^1H e ^{13}C da N,N-dietilferroceno carboxiamida

Os resultados de distorção observados durante a caracterização da N,N-dietilferrocenocarboxiamida por RMN de ^1H e ^{13}C foram similares aos descritos no item anterior. Os espectros mantiveram o mesmo padrão em relação aos sinais distorcidos, que se apresentaram alargados e sem multiplicidade (**Figura 2.14**).

Figura 2.14. Espectro de RMN (300 MHz) de ^1H , referente a N,N-dietilferrocenocarboxiamida em CDCl_3 .

Para este composto, foi observado, em 3,5 ppm, um sinal alargado, referente aos hidrogênios ($-\text{CH}_2$) dos grupos etila, ligados diretamente ao átomo de nitrogênio. Este sinal não apresentou a multiplicidade esperada (quarteto), por sofrer uma distorção como a apresentada no [item 2.3.2.1](#). O sinal em 1,2 ppm apresentou-se como um tripleto com a multiplicidade bastante comprometida, podendo ser confundido com sistema de segunda ordem. Os hidrogênios referentes ao anel ciclopentadienila não substituído apresentaram-se como um singleto em 4,2 ppm, enquanto o anel ciclopentadienila mono substituído apresentou sinais em 4,3 e 4,6 ppm, com multiplicidade, de tripletos aparentes, isto porque tais sinais referem-se a um sistema de segunda ordem.

O espectro de RMN de ^{13}C também apresentou alargamento nos sinais referentes aos carbonos ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$) da N,N-dietilferrocenocarboxiamida, que estão destacados por círculos na [figura 2.15](#).

Figura 2.15. Espectro de RMN (75 MHz) de ^{13}C referente à N,N-diethylferrocenocarboxamida em CDCl_3 . O sinal da carbonila foi obtido em 169.6 ppm.

Os sinais dos carbonos referentes ao grupo ferrocenila não apresentaram problemas, como se pode observar em 69,7 ppm, em que há um sinal intenso referente aos carbonos do anel ciclopentadienila não substituído, enquanto que em 69,3 e 70,3 ppm observam-se os sinais referentes aos carbonos do anel mono substituído. O sinal do carbono *ipso* apresentou-se com um deslocamento de 78,8 ppm.

2.3.3. Obtenção da 2-Butilteluro-N,N-diciclohexil-ferrocenocarboxamida

Com a N,N-dicicloexil-ferrocenocarboxamida em mãos, iniciou-se a síntese para obter a sonda racêmica de telúrio **2.17**, conforme **esquema 2.9**.

Esquema 2.9. Síntese da sonda racêmica **2.17**

Durante a formação da N,N-dicicloexil-ferrocenocarboxi amida mono-litiada, foi observada uma mistura heterogênea, com a presença de um sólido vermelho, que desapareceu quando a espécie $[\text{nBuTeBr}]$ foi adicionada à solução, formando novamente uma solução homogênea. A purificação foi realizada utilizando-se cromatografia em sílica gel e, durante toda a eluição, o produto pôde ser acompanhado na coluna cromatográfica, pois apresentou bandas de coloração laranja bastante

intensa, o que facilitou muito o procedimento de purificação. O rendimento foi de 50%, e o composto **2.17** foi caracterizado por diversas técnicas (RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te , IV e massa de alta resolução), por se tratar de um composto inédito na literatura.

Na **figura 2.16**, pode-se observar que, mesmo após a inserção do $n\text{TeBu}$ no composto **2.17**, os sinais de hidrogênio do grupo cicloexila continuam sem resolução. Na tentativa de melhorar a resolução destes sinais, foram realizados quatro experimentos de RMN de ^1H , nas seguintes temperaturas: 0°C , -5°C , -10°C e -20°C . Entretanto, não foi obtida, qualquer alteração na resolução.

Figura 2.16. RMN (400 MHz) de ^1H em diferentes temperaturas da 2-butilteluro- N,N -dicicloexil-ferrocenocarboxiamida **2.17** em CDCl_3 .

O RMN de ^{13}C não apresentou melhoria na qualidade dos sinais, podendo-se observar que os sinais referentes aos carbonos do anel cicloexila mantiveram uma baixa resolução nas posições marcadas com o círculo (**Figura 2.17**). Para efeito comparativo, os espectros de RMN de ^{13}C do composto **2.16** e **2.17** foram representados na mesma figura.

Figura 2.17. Espectro de (300 MHz) RMN de ^{13}C do composto **2.16** e **2.17** apresentam sinais distorcidos. Solvente CDCl_3

No espectro RMN de ^{125}Te deste composto, foi possível observar apenas um sinal, o que indica a presença de uma espécie de telúrio.

Com a obtenção e caracterização do composto **2.17** racêmico, iniciou-se a obtenção da (+)-2-butilteluro-N,N-diciclohexil-ferrocenocarboxi amida. Pequenas alterações no procedimento experimental foram feitas: uma delas constituiu-se em substituir o solvente THF por éter etílico e o co-solvente TMEDA pelo alcalóide (-)-esparteína, que atuou como indutor quiral, fornecendo o composto **(+)-2.17** (Esquema 2.10).

Esquema 2.10. Síntese do composto **(+)-2.17** enantiomericamente puro.

O excesso enantiomérico foi determinado por RMN de ^{125}Te , utilizando-se a (+)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina como agente de solvatação quiral, conforme figura 2.18.

Figura 2.18. RMN de ^{125}Te utilizando a (+)-N-(3,5-dinitrobenzoil)- α -metilbenzilamina como ASQ em CDCl_3 .

Visando a validação do método para determinação do *e.e* via RMN de ^{125}Te , utilizou-se a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) quiral, confirmando que o composto **(+)-2.17** apresenta-se enantiomericamente puro.⁸⁰

2.3.4. Obtenção da 2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida

A síntese da 2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida racêmica (**Esquema 2.11**) foi efetuada de forma idêntica ao procedimento descrito no **item 2.3.3**.

Esquema 2.11. Síntese do 2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida racêmica **2.19**.

O composto **2.19** foi obtido em bom rendimento e caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te , IV e massa de alta resolução. Destaca-se que este composto é inédito na literatura. O procedimento para obtenção do (+)-2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida está representado no **esquema 2.12**.

Esquema 2.12. Síntese da 2-butilteluro-N,N-dietil-ferrocenocarboxiamida enantiomericamente puro (+)-**2.19**.

⁸⁰ Cabe lembrar que nem todos os teluretos podem ser analisados por CLAE, pois podem ser instáveis e aceleram o comprometimento da coluna quiral.

De importância fundamental para obtenção do composto **(+)-2.19** enantiomericamente puro é a purificação do alcalóide (-)-esparteína **7** antes de sua utilização. Quando a (-)-esparteína apresenta coloração levemente amarelada, já não se encontra em boas condições para indução de quiralidade, podendo fornecer baixos excessos enantioméricos. Isto foi comprovado quando se deixou uma amostra da (-)-esparteína recém destilada à temperatura ambiente durante uma semana, período após a qual adquiriu uma cor levemente amarelada. Ao realizar a reação, foi obtido o composto **(+)-2.19**, em 96,2 % de excesso enantiomérico, conforme [figura 2.19](#).

Figura 2.19. Espectro de RMN (400 MHz) de ^{125}Te utilizando (+)-N-(3,5-dinitrobenzoi)- α -metilbenzilamina como ASQ.

Diante deste fato, destilou-se a (-)-esparteína antes de empregá-la nas reações e, logo após o uso, armazenou-se no freezer o frasco que a continha, envolvido em papel alumínio. Desta forma, foi possível utilizá-la por diversas vezes, enquanto se mantinha incolor.

Com as duas novas sondas de telúrio prontas, prepararam-se duas carboxiamidas ferrocenos contendo os átomos de silício e fósforo em sua estrutura.

2.3.5. Obtenção das carboxiamidaferrocenos contendo Si e P em sua estrutura

Outras duas sondas foram sintetizadas, substituindo-se o átomo de telúrio na molécula de ferroceno pelos átomos de fósforo e silício, para avaliar se a capacidade de diferenciação enantiomérica é intrínseca apenas ao átomo de telúrio ou outros átomos podem apresentar o mesmo comportamento. Ressalta-se que a RMN de ^{31}P é bastante

utilizada para caracterização de ligantes quirais empregados em catálise organometálica.⁸¹

As novas sondas foram obtidas a partir do cloreto de ácido e sintetizadas pela *orto* litiação do ferroceno, como descrito nos item anteriores, com $n\text{BuLi}$, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Os eletrófilos estão representados no segundo passo de cada etapa (**Esquema 2.13**).

Esquema 2.13. Obtenção das sondas contendo átomo de fósforo e silício.

Tanto o composto **2.20**, com rendimento isolado de 80%, como o sililferroceno **2.21**, obtido em rendimento de 75%, apresentaram-se na forma de sólidos de cor alaranjada. Tal cor surge independentemente do átomo inserido na estrutura do ferroceno, como tem sido observado até o momento.

2.3.6. Preparação de substratos modelos para o estudo em RMN de ^{125}Te

Com as sondas já sintetizadas, iniciou-se a preparação de alguns substratos-modelo efetuando-se variações no substrato, com base em amidas já estudadas, como apresentado na **tabela 2.6**. O substrato **2.10** possui bom histórico de interação com a sonda (+)-2-butilteluro-N,N-diciclohexil-ferrocenocarboxiamida. Assim sendo, decidiu-se variar a parte oriunda do cloreto de ácido, visando a obtenção dos compostos **2.10a** e **2.10b**, completando assim, uma série de amidas, juntamente com o composto **2.10**.

Tabela 2.6. Substratos para estudo em RMN de ^{125}Te

Entrada	Composto
---------	----------

⁸¹ Hulst, R., Zijlstra, R. W. J., Feringa, B. L., Vries, N. K., Hoeve, W. T., Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1339.

1
	2.10
2
	2.10a
3
	2.10b
4
	2.22
5
	2.22a
6
	2.22b

Esta série possibilitaria avaliar a contribuição do grupo nitro no substrato-modelo, uma vez que a enantiodiferenciação foi de aproximadamente 1 ppm em estudos anteriores, na presença da (3,5-dinitrobenzoyl)- α -metil-benzilamina **2.10**.

Consequentemente, para estender o estudo a outros grupos funcionais, sintetizaram-se três ésteres (**2.22**, **2.22a** e **2.22b**) com o esqueleto idêntico ao das amidas, primeiro para comparar o potencial da sonda de telúrio na enantiodiferenciação das duas diferentes funções químicas, pois a interação entre a sonda de telúrio e os ésteres (Tabela 2.6) deveria resultar em um comportamento similar ao das amidas.

2.4 Estudo de RMN de ^{125}Te com as sondas preparadas

2.4.1. Estudos Iniciais

O estudo de RMN com as sondas foi iniciado com um experimento modelo para avaliar o potencial das diferentes sondas e sua sensibilidade na determinação de excessos enantioméricos. O teste consistiu no uso das sondas em sua forma racêmica com um dos enantiômeros da (3,5-dinitrobenzoil)- α -metil-benzilamina, que atua como agente de solvatação quiral, gerando dois sinais referentes ao teluro ferroceno racêmico, conforme [figura 2.20](#).

Figura 2.20. Desdobramento de sinais nos espectros de RMN de ^{125}Te do composto racêmico de telúrio, quando na presença de **(+)-2.10**. Proporções empregadas (8mg) teluroferroceno, (9 equivalentes) do **(+)-2.10** e 0,6 mL de CDCl_3 em RMN (400MHz).

A partir do momento que a sonda responde ao estímulo do ASQ **(+)-2.10**, a mesma pode ser empregada em estudos futuros, em sua forma enantiomericamente pura.

Definida uma estratégia para avaliar se os compostos possuem potencial para atuarem como sondas, iniciaram-se os estudos para o composto trimetilsililferroceno **2.21**, na frequência apropriada para o átomo de ^{29}Si . O primeiro teste não apresentou resposta. Assim, pequenas variações foram ainda realizadas em temperaturas menores, na tentativa de visualizar algum indício de separação do único sinal que até aquele momento estava presente no RMN de ^{29}Si . Como última tentativa, adicionou-se uma quantidade extra de **(+)-N**-(3,5-dinitrobenzoil)-metilbenzilamina, mas sem sucesso. As mesmas condições empregadas para o trimetilsililferroceno foram reproduzidas para o difenilfosfinaferroceno **2.20**, na frequência apropriada para o isótopo ativo de fósforo (^{31}P), mas também não se verificou enantiodiferenciação.

Depois dos testes negativos com silício e fósforo, voltou-se a atenção às novas sondas de telúrio, as quais foram submetidas ao experimento modelo, conforme os resultados apresentados na [tabela 2.7](#).

Tabela 2.7. Sondas racêmicas submetidas ao experimento modelo.

Entrada	Composto	RMN de $^{125}\text{Te}^a$
1	2.8	Deslocamento químico (ppm)
2	2.19	Deslocamento químico (ppm)
3	2.17	Deslocamento químico (ppm)
4	2.14a	-
5	2.14b	-

^a Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequencia de pulso p/2 e desacoplamento de

hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como referência externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto 2.8 e 2 eq do composto 2.10. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl_3 .

As novas sondas de telúrio responderam positivamente ao teste. Nesta série de experimentos, apenas as oxazolinilferrocenos **2.14a** e **2.14b** não foram submetidas a avaliação, pois são obtidas na forma enantiomericamente pura, por serem provenientes de aminoácidos e a avaliação foi realizada com as sondas na forma racêmica. Vale lembrar que as moléculas **2.14a** e **2.14b** possuem dois centros de quiralidade, planar e central, conforme simplificado na [figura 2.3](#).

2.4.2 Interação sondas x substratos – variação na estrutura do substrato

Antes de empregar as novas sondas, decidiu-se complementar o estudo com a sonda (+)-**2.8** para verificar a influência, na enantiodiferenciação, dos diferentes grupos presentes nas amidas **2.10a** e **2.10b**, apresentadas na [tabela 2.6](#), quando comparadas com a amida **2.10**, estudada anteriormente.⁷⁶ Os resultados obtidos estão apresentados na [tabela 2.8](#) e, destacados com círculos, os grupos avaliados, juntamente com os valores de deslocamento químico.

Tabela 2.8. Avaliação da influência do grupo 3,5-dinitro (**2.10**), fenila (**2.10a**) e CH_3 (**2.10b**) com a sonda (+)-**2.8**.

1 eq. 9 eq.

Entrada	Estrutura ^b	RMN de ^{125}Te δ (ppm) ^a
1	<p>2.10</p>	(+) = 326,8 ^b (+/-) = 327,2 ^b (-) = 327,6 ^b
2	<p>2.10a</p>	(+) = 319,1 (+/-) = 319,2 (-) = 319,3

3

2.10b

(+) = 318,6

(+/-) = 318,7

(-) = 318,8

^a Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequência de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com (PhTe)₂ como referencia externa em CDCl₃ a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto 2.8 e 2 eq do composto 2.10. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl₃. ^b Análise realizada em CH₂Cl₂. ^b As amidas estão representadas de forma generica, visto que cada enantiômero esta identificado na forma de sinal (+), (+/-) e (-).

Os valores obtidos nos experimentos de RMN de ^{125}Te eram coerentes com o mesmo efeito de blindagem para as (+)-amidas e desblindagem para as (-)-amidas, porém a diferença no deslocamento químico ($\Delta\delta$) observado para a amida **2.10** (Entrada 1) foi de 0,8 ppm enquanto que e para as amidas **2.10a** e **2.10b** foi de 0,2 ppm. O efeito dos dois grupos nitro foi sentido mais intensamente pela sonda, o que pode ser inferido do resultado com as amidas contendo apenas um anel aromático não substituído. Os efeitos referentes à diferença no $\Delta\delta$ podem ser facilmente compreendidos com a ajuda de programas de minimização de energia (**Figura 2.21**).

Figura 2.21. Interação entre a sonda (+)-**2.8** e a amida (R) e (S)-**2.10**, obtida pelo programa Spartan para Windows v. 4.0 software (wavefunction, Inc., Irvine, Calif), a otimização da geometria utilizou o método MMFF (Merck Molecular Force Field),⁸² enquanto o método semi-empírico empregou PM3 (Parameterized Model 3 semi empirical Hamiltonian).⁸³ “root mean square (RMS) valores de gradiente de 0,001 kcal/mol. Computador Core 2 Duo E6300 GHz com 2.0 GB de RAM no sistema operacional Windows XP.

Os valores de aproximação do grupo C=O (sonda) com H (amida) em uma possível ligação de hidrogênio foram menores para o enantiômero *R* (1.885 Å) do que para o *S* (2,424 Å). No entanto, pode-se observar que o anel aromático sem os grupos nitro fica disposto paralelo ao átomo de telúrio (na cor laranja) para o enantiômero *S*, aproximando de tal forma que o efeito anisotrópico pode ser sentido pelo átomo de telúrio na região de blindagem do campo gerado pelos elétrons do anel aromático (**Figura 2.21, (c)**). Complementarmente, o enantiômero *R* aproxima o anel aromático perpendicularmente ao átomo de telúrio, na região que desblinda o átomo de telúrio (**Figura 2.21, (c)**). Esta aproximação paralela, com distância de 2.757 Å para o enantiômero *S*, leva o complexo diastereoisomérico a baixas frequências, enquanto que o enantiômero *R*, com distância de 3.961 Å, foi deslocado para altas frequências.

Pode-se considerar que os grupos nitro da amida **2.10** influenciam a conformação final do complexo diastereoisomérico, gerando um maior $\Delta\delta$ quando comparado àquele formado com as amidas **2.10a** e **2.10b**. Posto isto, a amida **2.10** seria empregada no estudos com as novas sondas de teluroferroceno mas, devido a problemas de solubilização durante a preparação do ponto que corresponde ao racêmico, resultante da mistura da (+)- e (-)-**2.10** em CH_2Cl_2 , a amida **2.10** foi substituída pelo composto **2.10a**. O emprego de solventes convencionais torna-se vantajoso, haja vista o elevado custo dos solventes deuterados.⁸⁴ Sabe-se que uma pequena quantidade de solvente deuterado adicionado à amostra, é suficiente para realizar o “lock” do equipamento. Vale ressaltar que a precipitação não foi observada para as amidas **2.10a** e **2.10b**, sendo estas totalmente solúveis tanto em CDCl_3 , quanto em outros solventes deuterados e nos solventes convencionais tais como CH_2Cl_2 .

⁸² Thomas, A.; Halgren, J. *Comput. Chem.* **1999**, 20, 730-748.

⁸³ (a) Stewart, J. J. P. *J Comput Chem* **1989**, 10, 209–220. (b) Stewart, J. J. P. *J Comput Chem.* **1989**, 10, 221–264

⁸⁴ Conforme catalogo da Aldrich, CDCl_3 PN=494275-50G, R\$=383,00 ; CH_2Cl_2 de HPLC PN=650463-1L, R\$= 200,00.

2.4.3 Interação sondas x substratos – variação na estrutura da sonda

Conforme definido, o substrato **2.10a** foi selecionado como modelo, de tal forma a estudar as novas sondas, na tentativa de entender a influência de grupos volumosos ou não presentes na porção da amida. Como o grupo isopropila em **(+)-2.8** ficou definido como grupo de volume médio, a sonda **(+)-2.18** seria a de grupo mais volumoso, e a sonda **(+)-2.19** com o menor grupo. Todas as sondas foram estudadas nas condições otimizadas para a amida **2.10a**, conforme [tabela 2.9, entrada 1 e 2](#).

Tabela 2.9. Novas sondas e seus deslocamentos em RMN de ^{125}Te na presença da amida **2.10a**.

Entrada	Sondas	Substrato	RMN de ^{125}Te - δ (ppm) ^a
1	(+)-2.19	2.10a	(+) = 335,7 (+/-) = 335,9 (-) = 336,1
2	(+)-2.17	2.10a	(+) = 323,3 (+/-) = 323,5 (-) = 323,7
3	(+)-2.14a	2.10a	(+) = 374,0 (+/-) = 374,0 (-) = 374,0
4	(+)-2.8a	2.10a	(+) = 318,6 (+/-) = 318,7 (-) = 318,8
5	(+)-2.14b	2.10a	(+) = 623,1 (+/-) = 623,2 (-) = 623,3

^a Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequencia de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em ppm, sempre

com $(\text{PhTe})_2$ como referência externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto 2.8 e 2 eq do composto 2.10. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl_3 .

As sondas **(+)-2.19** e **(+)-2.17** apresentaram uma diferença de deslocamento químico razoável de $\Delta\delta = 0,4$ ppm, mostrando que a diferença estérica dos grupos presentes na amida não é relevante para o resultado final, apenas influenciando na qualidade dos sinais nos espectros de RMN de ^{125}Te . Quanto à qualidade dos sinais, enquanto a sonda **(+)-2.19** apresentou sinais bem definidos e sem ruído, a sonda **(+)-2.17** mostrou sinais alargados e com uma péssima definição (figuras 2.22 (a) e (b), respectivamente).

Figura 2.22. (a) RMN de ^{125}Te entre a sonda (+)-**2.19** e a amida **2.10a**. (b) RMN de ^{125}Te entre a sonda (+)-**2.17** e a amida **2.10a**. Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequência de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como referencia externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto **2.8** e 2 eq do composto **2.10**. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl_3 .

A pouca resolução do espectro da **figura 2.22 (b)** pode estar diretamente relacionada à dificuldade de aproximação entre a sonda e o substrato, não permitindo que a sonda responda de forma clara ao ambiente magnético do substrato presente no equilíbrio.

Por outro lado, quando se substituiu o grupo amida por um anel oxazolínicos **(+)-2.14**, não ocorreu a formação do complexo diastereoisomérico e, conseqüentemente, a enantiodiferenciação dos sinais, resultando um $\Delta\delta = 0$. Tal resultado pode estar diretamente relacionado ao enfraquecimento das interações de hidrogênio, mas isto não pode ser afirmado com os resultados obtidos até o momento. Tentou-se melhor compreender o efeito observado para a sonda **(+)-2.14** por meio de cálculos teóricos, mas não foi possível obter resultados satisfatórios, pois o método adotado não apresentava recursos suficientes para operar com pequenas diferenças de energia; para isto seriam necessários métodos mais avançados, do tipo *ab initio*.

Quando esta mesma análise foi realizada substituindo apenas o grupo [$n\text{BuTe}$] pelo grupo [PhTe] (Tabela 2.9, entrada 5), observou-se uma enantiodiferenciação de $\Delta\delta = 0,2$ ppm. Este resultado é similar ao valor obtido para a sonda **(+)-2.8a** (TePh) (Tabela 2.9, entrada 4). A explicação para tal fato está na capacidade de interação dos anéis aromáticos pelo emparelhamento π - π , ou seja, há um favorecimento da sobreposição dos anéis em uma orientação *face-a-face*. Com esta interação, poder-se-ia concluir que a sonda ideal deveria conter o grupo TePh , visto que o efeito de emparelhamento, somado à melhor qualidade de sinais, devida ao grupo dietila ligado a amida, potencializaria a resposta na enantiodiferenciação.

Para comprovar a importância da ligação de hidrogênio, realizou-se uma simples reação ácido/base, obtendo-se uma solução com amideto de lítio como intermediário. Após alguns minutos, foi adicionado iodeto de metila lentamente à solução, o que resultou na formação da amida **2.10c**, conforme esquema 2.14.⁸⁵

Esquema 2.14. Reação ácido/base seguida por uma $\text{S}_{\text{N}}2$.

Quando foram empregadas as mesmas condições de análise descritas na tabela 2.8 para a amida **2.10c** quiral e para a sonda **2.8**, na forma racêmica, não foi observada enantiodiferenciação, como ocorreu com a amida secundária **2.10b**. Tal resultado mostra a importância da ligação de hidrogênio, que não pode existir quando o átomo de nitrogênio da amida estiver alquilado.⁵²

2.4.4 Interação sondas x substratos – ésteres

Sabendo da importância da ligação de hidrogênio para o sucesso do método de solvatação quiral, iniciou-se o emprego dos ésteres estruturalmente similares às amidas estudadas (Tabela 2.8). A mesma condição descrita na tabela 2.8 foi empregada para o experimento modelo, entre a sonda **2.8** (racêmica) e o éster **(+)-2.21a**. Pode-se

⁸⁵ Iley, J.; Tolando, R.; Constantino, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 8, 1299-1305.

notar que o éster não possui hidrogênio para interagir com a sonda **2.8** (racêmica), desta forma, o deslocamento foi o esperado, $\Delta\delta = 0$.

Com este resultado, a necessidade de sintetizar uma sonda com o átomo de hidrogênio, capaz de formar ligação de hidrogênio, aumentaria as possibilidades de enantiodiferenciação, pois a interação observada anteriormente seria mantida, agora formada com o hidrogênio na sonda. Partindo desta proposta, planejou-se a síntese de uma nova sonda (amida secundária), com intuito de aplicá-la aos ésteres-modelo.

Na primeira tentativa de síntese, reagiu-se o cloreto de ácido **2.12** com a isopropilamina, em diclorometano (**Esquema 2.15**).

Esquema 2.15. Tentativa de inserção de telúrio na sonda contendo a amida secundária

O composto **2.23** foi facilmente obtido e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C , sendo então submetido à *orto* litiação com $^n\text{BuLi}$, para obtenção do composto-alvo **2.24** (**Esquema 2.15**). No entanto, este composto não foi obtido, mesmo havendo consumo total do material de partida **2.23**. Como a *orto* litiação não ocorreu como imaginávamos, uma nova pesquisa bibliográfica foi realizada e foi encontrado apenas um trabalho de obtenção de ferrocenos 1,2-disubstituídos, descrito por Snieckus e colaboradores, em que é gerada uma amida secundária.⁸⁶ Esta síntese faz uso da cumilamina⁸⁷ como fonte de nitrogênio. Durante a síntese, procurou-se manter a similaridade estrutural com a sonda **2.19** para fins de comparação durante o estudo com RMN de ^{125}Te . A síntese foi realizada, conforme o **esquema 2.16**.

⁸⁶ Metallinos, C.; Szillat, H.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 370-382.

⁸⁷ Olesya, T.; Viktor, S.; Alexander, T.; Armin, M. *Synthesis*, **2007**, *4*, 652.

Esquema 2.16. Síntese da amida secundária de telúrio como nova sonda.

O composto **2.24** foi obtido de forma simples e utilizado na etapa seguinte sem prévia purificação, quando foi alquilado, sob refluxo, com iodeto de etila, usando como base NaH , em um período máximo 6h, além do qual se observa a formação de produto de decomposição. A purificação foi feita em coluna cromatográfica de sílica gel, obtendo-se um rendimento de 50%, com recuperação de 35% do material de partida **2.24**.

Na etapa posterior, a carboxiamida (**2.25**), diluída em éter etílico, foi adicionada a um balão contendo uma solução de éter etílico, $n\text{BuLi}$ e (-)-esparteína, resultando na formação do o composto inédito **2.26**, caracterizado por RMN de ^1H , ^{13}C e ^{125}Te , com rendimento de 80%.

Imediatamente realizou-se o experimento-modelo (Tabela 2.8) com a sonda (+)-**2.26** recentemente sintetizada e a amida **2.10a**, que resultou em um deslocamento químico de $\Delta\delta = 0,3$ ppm. Ressalta-se que o deslocamento químico obtido pela sonda (+)-**2.19** foi de $\Delta\delta = 0,4$ ppm. (Tabela 2.9). Com este resultado positivo, realizou-se a análise direta com a sonda quiral (+)-**2.26** e o éster **2.21a**, com estrutura química similar à amida **2.10a**. Tal experimento forneceu um deslocamento químico de $\Delta\delta = 0,6$ ppm entre os enantiômeros, portanto de duas vezes o valor obtido com a amida **2.10a** (Tabela 2.10).

Tabela 2.10. Resultados com a sonda (+)-**2.26**, a amida **2.10a** e o éster **2.21a**.

Entrada	Sonda	Enantiômero = RMN de ^{125}Te δ (ppm) ^a
1	<p>(+)-2.26</p>	<p>2.10a</p> <p>(+) = 306,0 (+/-) = 306,1</p>

$$(-) = 306,2$$

$$\Delta\delta = 0,3 \text{ ppm}$$

$$(+) = 306,1$$

$$(+/-) = 305,8$$

$$(-) = 305,5$$

$$\Delta\delta = 0,6 \text{ ppm}$$

$$(+) = 304,7$$

$$(+/-) = 305,0 \text{ e } 304,7$$

$$(-) = 305,0$$

$$\Delta\delta = 0,3 \text{ ppm}$$

^a Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequência de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como referência externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto 2.8 e 2 eq do composto 2.10. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl_3 .

Para efeitos de comparação, um novo experimento foi realizado entre a sonda **(+)-26** e o éster **2.27** derivado do mentol, composto de fácil obtenção e que foi submetido a mesma análise realizada para os outros substratos compostos (**Tabela 2.10, entrada 3**). O resultado foi satisfatório, fornecendo um deslocamento químico total de $\Delta\delta = 0,3 \text{ ppm}$. No entanto, os sinais referentes a mistura racêmica mostraram-se apenas parcialmente separados (**Figura 2.23**).

Figura 2.23. RMN de ^{125}Te entre a sonda (+)-**2.26** e éster **2.27**. (a) RMN de ^{125}Te do éster (+)-**2.27**, (b) RMN de ^{125}Te do éster (+/-)-**2.27**; (c) RMN de ^{125}Te do éster (-)-**2.27**. Todos os experimentos foram realizados a 0 °C, equipamento Bruker AVANCE 400 operando 9,4 Teslas, observando o núcleo de Telúrio 126,3 MHz, usando uma sequência de pulso p/2 e desacoplamento de hidrogênio somente durante o tempo de aquisição. O deslocamento químico são fornecidos em PPM, sempre com $(\text{PhTe})_2$ como referência externa em CDCl_3 a 422,0 ppm. Todas as amostras foram preparadas com 1 eq do composto **2.8** e 2 eq do composto **2.10**. As amostras foram solubilizadas em 0,5 mL de CDCl_3 .

Tal separação enantiomérica necessita de investigação mais detalhada, pois durante todo o presente estudo não foi possível obter separação dos enantiômeros de racematos, fato este que se deve ao rápido equilíbrio entre a sonda e o substrato racêmico apresentado na **esquema 2.4**. Se for conseguida esta separação, será possível a determinação enantiomérica de forma direta, sem necessidade de gerar uma curva de calibração, como anteriormente descrito por nosso grupo (**Figura 2.24**).

Figura 2.24. Curva de calibração para determinação do excesso enantiomérico em RMN de ^{125}Te .

2.5 Conclusão

As sondas contendo telúrio apresentaram-se estáveis, mesmo na presença de luz e/ou temperatura ambiente, além de não apresentarem odores desagradáveis. A maioria das sondas, contendo o fragmento TePh , são sólidas, enquanto que as que contêm o grupo Te^nBu encontram-se na forma de óleo viscoso.

As sondas contendo o átomo de telúrio apresentaram sensibilidade para realizar a enantiodiferenciação dos substratos analisados (amidas e alcoóis). No entanto, as sondas com a função amida apresentaram um deslocamento químico maior. Tal efeito torna-se mais pronunciado quando a amida possui grupos pequenos, como etila **(+)-2.19**, ao invés de grupos volumosos como a ciclohexilamina **(+)-2.17** ou anel oxazolinico **(+)-2.14b**. O efeito de enantiodiferenciação ora observado para o átomo de telúrio não existe para os núcleos de silício e fósforo, em sondas análogas. No entanto, o núcleo de selênio apresentou um efeito similar ao observado nos teluretos, entretanto com $\Delta\delta$ menor. Apesar deste resultado não ter sido apresentado neste trabalho, pois o enfoque principal era o dos compostos contendo átomo de telúrio, esta observação torna-se interessante como perspectiva de trabalho, juntamente com o estudo de moléculas de telúrio de mais simples e mais fácil obtenção sintética do que os teluro

ferrocenos. O emprego de compostos de telúrio, utilizando a técnica de derivatização quiral, que possibilitaria o desenvolvimento de metodologias para determinação de configuração absoluta de alcoóis, aminas, ácidos carboxílicos, etc, também é uma perspectiva.

Vale ressaltar que alguns experimentos foram realizados com solventes não deuterados, tornando o método mais econômico.

A utilização de uma amida secundária como sonda abriu uma possibilidade de expansão dos grupos funcionais estudados até o momento, pois torna o método modular, podendo ser utilizado para analisar substratos que contenham ou não hidrogênio capaz de formar ligação de hidrogênio. Além disso, a sonda **(+)-2.26**, quando foi submetida a análise com o éster **2.27**, mostrou-se capaz de uma total enantiodiferenciação para os enantiômeros do éster derivado do mentol, tornando o método mais atrativo para determinação de excessos enantioméricos, pois não requereu a construção de uma curva de calibração, como a apresentada na **figura 2.24**.

Capítulo 3

Nosso grupo, há 40 anos, vem trabalhando com a química dos calcogênios (selênio e telúrio) e, em 2006, decidiu-se investigar se o método de gerar selenóis e teluróis *in situ* poderia ser aplicado na preparação de alcanotióis e, concomitantemente, realizar uma reação de adição tipo Michael a sistemas α,β -insaturados. Diante desse desafio, realizou-se o estudo metodológico para geração *in situ* de alcanotióis, seguida de uma adição conjugada tipo Michael.

3.1 Geração *one pot* de tiois e sua adição em aceptores de Michael

3.1.1 Introdução

Os compostos β -sulfonil carbonilados são importantes blocos na síntese de produtos naturais, bem como na de fármacos. **Error! Bookmark not defined.** Várias metodologias têm sido desenvolvidas para síntese destas classes de compostos, durante os últimos anos. Sabe-se que um dos métodos mais comuns para a síntese de sulfetos é a adição de tiolatos a compostos α,β -insaturados, sendo tais tiolatos gerados *in situ* a partir de dissulfetos.⁸⁸ Apesar da grande variedade de reações de obtenção de sulfetos a partir de tiois, focaremos nossa atenção na reação de adição, tipo Michael, a sistemas α,β -insaturados.⁸⁹

Uma limitação para o uso de alcanotióis é seu cheiro desagradável. No entanto, devido a importância dos produtos resultantes da interação com substratos orgânicos, estes compostos são continuamente utilizados com propósitos sintéticos.⁸⁸ Problemas similares são encontrados na química de selênio⁴⁷ e telúrio.⁹⁰ Neste caso, compostos de

⁸⁸ (a) Comasseto, J. V.; Guarazemini, A. S. *Alkanethiols*, Science of Synthesis, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 391. (b) Comasseto, J. V.; Guarazemini, A. S. *Alkaneselenolates of group 12 and 13-15 metals*, Science of Synthesis, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 413.

⁸⁹ Honghton, T. J.; Choi, S.; Rawal, V. H. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 3615.

⁹⁰ (a) Petragnani, N.; Stefani, H. A. *Tellurium in Organic Synthesis*, 2nd updated and enlarged edition, Elsevier – Academic Press, **2007**. (b) Comasseto, J. V.; Barrientos-Astigarraga, R. E. *Aldrichim. Acta*, **2000**, 33, 66.

telúrio, como os organoteluróis, são tão sensíveis a oxidação pelo ar que os mesmos não podem ser isolados.⁹¹ Assim sendo utilizam-se os diorganoditeluretos, transformando-os *in situ* em organotelurolatos e organoteluróis. Em vista desta limitação, há algum tempo, nosso grupo desenvolveu um método prático para gerar e usar alcanoselenóis e teluróis *in situ*.⁹² Esta estratégia consiste na reação de selênio ou telúrio elementar com um alquil lítio disponível comercialmente, seguida da adição de uma fonte de próton (água ou etanol) para a formação do organocalcogenol. Esta metodologia foi empregada na inserção de calcogênios em olefinas elétron-deficientes, levando a alcanoselenetos e alcanoteluretos funcionalizados. Nestes últimos anos, esta metodologia tem sido continuamente utilizada com sucesso por nosso grupo na preparação de vinil⁹³ e alquilteluretos.⁹⁴

Porém, o uso de enxofre elementar e um alquil lítio comercial não é comumente usado para gerar alcanotióis *in situ*. O método para gerar estas espécies, rotineiramente mencionado na literatura, continua sendo a reação de alcanotióis com alquil lítio, apesar da volatilidade e do mau cheiro dos alcanotióis.

3.1.2 Objetivo

Investigar a síntese de alcanotióis *in situ*, partindo de enxofre elementar e alquil lítio comercial. Utilizar diferentes aceptores de Michael e avaliar seu desempenho.

3.1.3 Resultados e discussão

Para testar a viabilidade da formação *in situ* de alcanotióis, seguida de reações do tipo Michael a sistemas α,β -insaturados, adicionou-se *n*-butil lítio a uma suspensão de enxofre elementar em THF, a 0°C e sob pressão positiva de nitrogênio. No início da adição, a suspensão resultante tornou-se imediatamente laranja. Quando a quantidade

⁹¹ Zeni, G.; Formiga, H. B.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 1311.

⁹² (a) Comasseto, J. V. Guarazemini, A. S. Alkaneselenols, *Science of Synthesis*, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 941. (b) Comasseto, J. V. Guarazemini, A. S. Alkaneselenolates of group 12 and 13-15 metals, *Science of Synthesis*, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 947.

⁹³ Keppler, A. F.; Cerchiaro, G.; Augusto, O.; Miyamoto, S; Prado, F; Di Mascio, P.; Comasseto, J. V. *Organometallics*, **2006**, 25, 5059 e referências citadas.

⁹⁴ (a) Comasseto, J. V. Guarazemini, A. S. Alkanetellurols, *Science of Synthesis*, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 1137. (b) Comasseto, J. V. Guarazemini, A. S. Alkanetellurolates of group 12 and 13-15 metals, *Science of Synthesis*, Hoben-Weyl, Thieme, **2008**, 39, 1139.

estequiométrica foi totalmente adicionada, uma solução incolor e límpida foi formada. A esta solução, foram adicionados 2,5 equivalentes de água⁹⁵ e em seguida 1 equivalente da 2-cicloexen-1-ona. Depois de 30 minutos, toda a 2-cicloexen-1-ona foi consumida. O produto foi purificado por coluna cromatografia de sílica gel, sendo obtido um líquido incolor com rendimento de 98% (**Esquema 3.1**).⁹⁶

Esquema 3.1. Formação *in situ* do alcanotiol e reação com a 2-cicloexen-1-ona.

Vale ressaltar que durante todo o procedimento descrito acima, não foi detectado nenhum mau cheiro decorrente do alcanotiol, mesmo durante a extração. Outro fato a ser mencionado foi que nenhum aditivo foi utilizado para promover a reação de adição do tipo Michael, sendo que recentemente vários artigos foram publicados sobre a adição de alcanotióis a sistemas α,β -insaturados,⁹⁷ nos quais o alcanotiol foi utilizado junto a aditivos de caráter ácido ou básico (**Figura 3.1**).⁹²

Figura 3.1. Aditivos empregados em adição de Michael.

⁹⁵ Devidamente deaerada por 15 minutos em ultrasom e contínuo borbulhamento de argônio.

⁹⁶ Shcherbakova, I.; Pozharskii, A. F. *in Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, A. R. Katritzky and R. J. K. Taylor (Eds), Vol. 2, Part I, Elsevier, **2005**, p. 89.

⁹⁷ (a) Khan, A. T.; Ghosh, S. G.; Choudhury, L. H. *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 2226. (b) Ranu, B. C.; Mandal, T. *Can. J. Chem.*, **2006**, *84*, 762. (c) Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Veranlou, R. O. C. *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2427. (d) Ranu, B. C.; Dey, S. S. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 4183. (e) Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Hajra, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 2417. (f) Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2109.

Repetiu-se a reação apresentada no **esquema 3.1** em condições anidras, adicionando-se a 2-cicloexen-1-ona a uma solução de butiltiolato de lítio em THF a 0°C. A reação ocorreu com rendimento de apenas 50%, mostrando que a presença de água é de suma importância para a obtenção de um bom rendimento.

Devido a praticidade de nossa metodologia, investigaram-se diferentes substratos, os quais foram submetidos à reação com tióis visando estabelecer a extensão e as limitações deste método.

Na **tabela 3.1**, estão apresentados os resultados obtidos. Como pode-se observar, enonas sem impedimento estérico reagem gerando adutos de Michael com excelentes rendimentos de produtos isolados (entrada 1-3), enquanto que para enonas que possuem algum tipo de impedimento estérico os rendimentos de produto isolado são menores (entrada 4 e 5). Tais dados são comparáveis aos relatados na literatura, empregando diferentes métodos para obtenção dos mesmos adutos de Michael.⁹²

Tabela 3.1. Obtenção *in situ* de *n*-butanotiol e sua adição a sistemas α,β -insaturados

Entrada	Substrato	Produto ^a	Rendimento ^b (%)	CAS
1			93	69688-97-7
2			98 50 ^d	505062-31-7
3			97	50987-48-9
4			66	-
5			64	21205-11-8

6			78	68298-26-0
7			90	51771-37-0
8			50	26901-99-5
9			50	-
10			80	875822-74-5

^a Todos os produtos foram analisados e os resultados das análises estão de acordo com as estruturas propostas.

^b Rendimentos obtidos depois da purificação por coluna cromatográfica de sílica gel, eluída com hexano:acetato de etila (20:1).

^c O aldeído, inicialmente formado, foi reduzido *in situ* com boroidreto de sódio em etanol.

^d O rendimento da reação, utilizando butanotiolato de lítio em condição anidra.

Os ésteres insaturados (entradas 6 e 10) e uma nitrila (entrada 7) também forneceram ótimos rendimentos isolados dos adutos de Michael. Entretanto, apesar dos aldeídos insaturados (entrada 8 e 9) reagirem, o produto formado foi reduzido *in situ* devido a instabilidade do composto obtido. Tentativas de purificação dos produtos na forma de aldeído foram abandonadas depois de vários resultados negativos. Contudo, o álcool resultante foi isolado em 50% de rendimento. Finalmente, o etilpropiolato (entrada 10) foi submetido ao mesmo tipo de reação e forneceu como produto o sulfeto vinílico, com configuração *Z* e rendimento de 80%. Cabe ressaltar que esta configuração do aduto é a mesma obtida, em reação análoga, para a obtenção de selenetos e teluretos insaturados.

Os compostos apresentados na **tabela 3.1** foram caracterizados por RMN (¹H e ¹³C) e os dados analíticos apresentaram-se coerentes com os da literatura. Desta maneira, um método geral para inserção de calcogênio (S, Se e Te) em olefinas ativadas foi desenvolvido⁹⁸ (**figura 3.2**).

3.1	Y=	S	90	3.2	Y=	S	85
		Se	97			Se	82
		Te	98			Te	82

3.3	Y=	S	78	3.4	Y=	S	97
		Se	79			Se	82
		Te	96			Te	89

Figura 3.2. Rendimentos obtido com diferentes nucleófilos (^nBuS , $^n\text{BuSe}$ e $^n\text{BuTe}$) e acceptor de Michael.

Quando os nucleófilos $^n\text{BuSH}$, $^n\text{BuSeH}$ e $^n\text{BuTeH}$ gerados *in situ* foram submetidos aos mesmos aceptores de Michael, foram obtidos (Figura 3.2, produtos, 3.1, 3.2) rendimentos de produto próximos. Vale ressaltar que os produtos β -seleno- e β -telúrio-carbonilados são instáveis quando comparados aos correspondente β -sufanil carbonilados, decompondo-se instantaneamente em coluna cromatográfica de sílica gel. Desta forma, simples cuidados experimentais tais como, deaerar os solventes em ultrasom sob nitrogênio durante a purificação, utilizar uma pressão positiva de nitrogênio ou argônio podem conduzir a resultados satisfatórios. Mesmo com os cuidados citados, a decomposição dos derivados de Se e Te foram observadas para alguns casos.

O padrão de rendimentos não foi constante, (Figura 3.2 exemplos 3.3 e 3.4). Assim, ora os nucleófilos de telúrio apresentaram melhores rendimentos que os de enxofre, ora os valores inverteram-se. No entanto, pode-se destacar que frente à posição β não substituída o nucleófilo de telúrio foi mais efetivo, enquanto que os tióis apresentaram melhores rendimentos com os substratos com a posição β substituída.

3.1.4 Considerações finais

Até o momento, o estudo com tióis apresentou-se bastante interessante do ponto de vista sintético, sem necessidade de manusear compostos com odores desagradáveis. A partir destes resultados, foi possível apresentar um método geral para inserção de calcogênio (S, Se e Te) em dupla ligação ativada.⁹⁸

⁹⁸ Comasseto, J. V., Gariani, R. A., Princival, J. L., Dos Santos, A. A., Zinn, F. K. *J. Orgmetallic. Chem.* **2008**, 693, 2929-2936.

Na perspectiva deste trabalho originaram-se as *reações tri-componentes*, em um trabalho executado com o doutorando Artur F. Keppler⁹⁹ e o aluno de iniciação científica Danilo Lopes. O trabalho consistiu na utilização de calcogênios elementares e da metodologia apresentada acima para gerar *in situ* os calcogenolatos de lítio (ⁿBuSLi, ⁿBuSeLi e ⁿBuTeLi) em reações tri-componentes, não sendo necessário a manipulação dos reagentes ⁿBuSH, ⁿBuSe)₂ e ⁿBuTe)₂.

3.2. Reações tri-componente

As reações tri-componentes serão abordadas em duas partes: a) otimização da reação e obtenção de adutos de Morita-Baylis-Hillman, b) emprego de teluretos como nucleófilos.

3.2.1. Introdução

Reações do tipo *tandem*, também conhecidas como dominó, sequenciais, cascata, consecutivas, *zipper* e *one pot* (mesmo frasco reacional), consistem em várias transformações em uma simples etapa sintética. Recentemente, a reação *tandem* tem despertado grande interesse em síntese orgânica, por oferecer um modo conveniente e econômico de preparar moléculas-alvo.¹⁰⁰ Nesta metodologia sintética, combinam-se mais de uma reação química, no mesmo meio reacional, sem isolar intermediários. Tornam-se possíveis variações nas condições reacionais (temperatura, concentração), e a adição sequencial de vários reagentes, o que permite minimizar resíduos. Comparando com reações tradicionais, as quantidades de solventes, reagentes, adsorventes e energia são drasticamente reduzidas.

Por outro lado, um tipo de reação que se tornou uma das mais importantes ferramentas para a construção de ligação carbono-carbono (C-C) é a reação de adição de Michael.¹⁰¹ No item anterior, demonstramos que tióis, selenóis e teluróis são bons

⁹⁹ Keppler, A. F. Tese de doutoramento, **2009**, Instituto de química, USP.

¹⁰⁰ Revisões sobre as reações tandem: Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831. Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131. Bunce, R. A. *Tetrahedron* **1995**, *48*, 13103. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115.

¹⁰¹ Jung, M. E. In *comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Vol. 4, PP 1-67. Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon Press: Oxford, **1992**.

nucleófilos para este tipo de reação, fornecendo bons rendimentos do produto de adição.

Neste ponto, mencionaremos um artigo de Marino e colaboradores,¹⁰² os quais empregam alquinos ativados frente a telurolatos de lítio ($n\text{BuTeLi}$), para obtenção de teluretos vinílicos de configuração *Z* altamente substituídos (**Esquema 3.3**). Frente a estes resultados, aventamos a possibilidade de aplicar o conceito de reação tandem à construção de aldóis com substituintes contendo átomos de S, Se e Te.

Esquema 3.3. Adutos tetra-funcionalizados.

Esta nova proposta faria uso da metodologia por nós desenvolvida para a geração *in situ* de calcogenatos de lítio, e de uma reação *tandem* Michael/Aldol. Este conjunto constituiria em uma única reação tri-componente, à semelhança da metodologia desenvolvida por Marino e colaboradores.¹⁰²

3.2.2. Objetivo

Parte A

Otimizar a reação tri-componente, utilizando apenas o acrilato de metila e a acrilonitrila como aceptores de Michael, o benzaldeído como eletrófilo e, dentre os nucleófilos $n\text{BuTeLi}$, $n\text{BuSeLi}$ e $n\text{BuSLi}$, sendo o último empregado para otimização do sistema. Após obter a melhor condição reacional, variar o eletrófilo e empregar apenas

¹⁰² Marino, J. P., Nguyen, H. N. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6291.

o alquil selenolato de lítio como nucleófilo, visto que tais adutos poderiam ser submetidos à reação de eliminação de selenóxido, na tentativa de gerar adutos de Morita-Baylis-Hillman.

Parte B

Ampliar a gama de aceptores de Michael para uma investigação mais completa sobre a síntese dos adutos contendo calcogênios.

3.2.3. Resultados e discussão

3.2.3.1 Otimização da reação Michael/aldol

Estudos iniciais foram realizados utilizando como sistema modelo a acrilonitrila (aceptor de Michael), o butiltiolato de lítio [n BuSLi] como nucleófilo e o benzaldeído como eletrófilo. A reação geral pode ser representada da seguinte forma (**Esquema 3.4**).

Esquema 3.4. Reação geral para obtenção de adutos tri-funcionalizados.

Devido a problemas de instabilidade observados no trabalho completo sobre a adição de enxofre, selênio e telúrio a compostos α,β -insaturados, as reações iniciais foram realizadas com enxofre elementar,⁹⁸ pois os adutos (sulfetos) são mais estáveis durante a purificação e não necessitam de cuidados especiais durante o manuseio.

Nesta reação o [n BuSLi] foi obtido pela adição de n BuLi a uma suspensão de S₈, em THF, a 0 °C. A suspensão inicialmente assumiu uma cor laranja intensa e transformou-se em uma solução límpida e incolor, quando a quantidade estequiométrica de n BuLi foi adicionada. Com a completa adição de n BuLi, resfriou-se o balão para -78 °C e adicionou-se o aldeído de interesse, o que tornou a cor da solução levemente amarelada. Após 5 minutos, sob agitação, o aceptor de Michael foi

adicionado lentamente. A cor da solução resultante não mudou durante os 10 minutos de agitação a -78°C mas, quando se permitiu o aumento da temperatura para a temperatura ambiente, a solução adquiriu uma coloração marrom escuro. O *work up* da reação foi realizado com solução saturada de bissulfito de sódio para retirar o aldeído remanescente e, depois da lavagem com solução de NaCl, a fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio, obtendo-se um óleo amarelo claro, que posteriormente foi purificado em coluna de sílica *flash gel*, sem que se observasse decomposição do produto. O rendimento foi de 79% (Tabela 3.2, entrada 1). O mesmo procedimento foi empregado para o acrilato de metila, o que resultou em um rendimento menor para o produto esperado (Tabela 3.2, entrada 4).

Para as reações análogas utilizando selenolatos e telurolatos, fez-se apenas um ajuste, que consistiu em adicionar o alquil lítio à temperatura ambiente. Neste caso, também houve mudança de coloração da solução inicial para a final, conforme o volume de $n\text{BuLi}$ aproximava-se da quantidade estequiométrica. A solução contendo Se ou Te elementar passou da cor roxa para um amarelo claro. Esta mudança indica o total consumo do Se ou Te elementar presente em solução, resultando nas espécies litiadas $[n\text{BuSeLi}]$ ou $[n\text{BuTeLi}]$. A sequência metodológica foi similar à descrita para o exemplo anterior. Os rendimentos dos compostos de enxofre, selênio e telúrio estão apresentados na tabela 3.2.

Tabela 3.2. Otimização da reação de MBH com S, Se e Te

Entrada	Calcogênio	Alqueno	Produto Aldol	Rend. (%)
1	S		3.5	79
2	Se		3.6	95
3	Te		3.7	79
4	S		3.8	68

5	Se		3.9	78
6	Te		3.10	73
7	Se		3.11	81

Pode-se observar na [tabela 3.2](#) que os produtos de reação Michael/aldol, obtidos a partir da acrilonitrila (Entrada 1-3), apresentaram rendimentos maiores que os compostos obtidos a partir do acrilato de metila (Entrada 4-6). Quando o acceptor de Michael era substituído na posição β por um grupo metila, esperava-se um rendimento inferior ao aduto da entrada 5. No entanto, o rendimento do produto foi o mesmo que para o acceptor não metilado (Entrada 7).

Com a condição metodológica otimizada, submeteu-se a metil vinil cetona (MVK) às mesmas condições reacionais, mas não houve formação do produto esperado. Todavia, novas tentativas foram realizadas e foi obtido um resíduo de aparência polimérica, que não foi investigado ou caracterizado. As condições reacionais utilizadas estão resumidas na [tabela 3.3](#).

Tabela 3.3. Reação Michael/aldol com MVK

Entrada	Nucleófilo	Eletrófilo	Temperatura (°C)	Rend. (%) A\B
1	ⁿ BuTeLi	PhCHO	0	0\0
2	ⁿ BuTeLi	PhCHO	-78	0\0
3	ⁿ BuSeLi	PhCHO	0	0\0
4	ⁿ BuSeLi	PhCHO	-78	0\0
5	ⁿ BuSLi	PhCHO	0	0\0
6	ⁿ BuSLi	PhCHO	-78	0\0

Encontrou-se na literatura uma reação empregando a MVK como aceptor de Michael, em que as espécies geradoras do nucleófilo eram Me_3SiSPh e Me_3SiSePh , fornecendo o produto correspondente com rendimentos de 50 e 59%, respectivamente.¹⁰³ A utilização de um nucleófilo com pequeno caráter iônico foi fundamental para o sucesso da reação descrita pelos autores.¹⁰³ Analogamente, tentou-se realizar a reação em estudo adicionando o reagente cloro trimetilsilano junto com aldeído e/ou ao aceptor de Michael, na tentativa de obter o aduto esperado, porém nenhum resultado positivo foi observado, abandonando-se, assim, as reações com MVK.

Vale a pena ressaltar que nenhum aditivo foi utilizado com os diferentes aceptores de Michael e, tampouco houve liberação de odores característicos dos calcogenóis durante a reação e extração.

Todos os compostos tri- e tetra-substituídos foram caracterizados por RMN de ^1H ou ^{13}C e por outras análises pertinentes. Os espectros de RMN apresentaram um grande número de sinais na região destacada na **figura 3.3**, devido à existência de uma mistura diastereoisomérica de produtos. Exemplos na literatura apresentaram espectros com a mesma pluralidade de sinais nesta região (**Figura 3.3 (b)**).

Figura 3.3. RMN (300 MHz) de ^1H das misturas diastereoisoméricas de: **(a)** p-cloro-2-(butilselanilmetil)-3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropanonitrila **(b)** 3-hidrôxi-3-(4-metóxi-fenil)-2-(fenilsulfonilmetil)propanotiolato de fenila.

¹⁰³ Barrett, A. G. M.; Kamimura, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1755.

3.2.3.2. Reação Michael/aldol com diferentes eletrófilos

Com as condições reacionais estabelecidas, (Tabela 3.2) e os produtos de Michael/aldol caracterizados e otimizados, iniciou-se um estudo análogo empregando outros aldeídos. Pelo fato de as reações com nucleófilos de selênio apresentarem os melhores resultados, sendo sua reatividade intermediária com relação aos análogos de enxofre e telúrio, optamos por empregá-los em reações com diferentes aldeídos, visando investigar a generalidade desta metodologia. Neste novo estudo, empregaram-se as condições descritas anteriormente para os exemplos constantes da tabela 3.2. Os resultados obtidos estão resumidos na tabela 3.4.

Tabela 3.4. Obtenção de adutos Michael/Aldol com selênio.

Entrada	Aldeído	Produto Michael/Aldol	Rend. (%)
1		 3.6	95
2		 3.12	40
3		 3.13	32
4		 3.14	57
5		 3.15	87
6		 3.16	81

7			81
8			88
9			72
10			70
11			83

Dentre os 11 exemplos, nota-se que alguns produtos foram obtidos com rendimentos modestos, como os observados para os compostos **3.12** e **3.13** (entradas 2 e 3, **Tabela 3.4**). Os baixos rendimentos estão relacionados ao grupo eletro atraente (nitro) presente no anel aromático, favorecendo a reação paralela do tipo Cannizzaro, que conseqüentemente consumiu parte do aldeído, gerando como subproduto o álcool benzílico (caracterizado por RMN). Para explicar este resultado, uma possível proposta mecanística foi idealizada (**Esquema 3.5**).

Esquema 3.5. Equilíbrio entre o selenolato *versus* alcoolato gerando um álcool benzílico.

No entanto, quando o substituinte era um grupo levemente ativador (CH_3), tanto na posição *meta* quanto *para*, os rendimentos foram maiores (Tabela 3.4, entrada 6 e 7). Ao aumentar o caráter doador do substituinte, como no caso do *p*-cloro ou do *p*-etóxi-aldeído, os rendimentos foram excelentes (Tabela 3.4, entradas 5 e 8). Por fim, investigaram-se os aldeídos alquílicos, que apresentaram rendimentos de produtos satisfatórios, acima de 70%, como observado na tabela 3.4 (Entradas 10 e 11).

Tendo em mãos vários aldóis com substituintes contendo selênio, decidimos expandir o trabalho, iniciando-se um estudo da reação tipo *syn* β eliminação de selenóxidos para esses compostos.

3.2.3.3. Obtenção de Adutos (MBH)- Reação de eliminação de selenóxido

Os testes de eliminação de selenóxido foram iniciados utilizando-se, como substrato, o composto **3.18** (Tabela 3.5, entrada 8), para otimização da metodologia. Diferentes oxidantes foram testados, dentre eles peróxido de hidrogênio, ácido metacloroperbenzóico, periodinana e $t\text{BuOOH}$ com isopropóxido de titânio. Todas as reações de oxidação/eliminação apresentadas na tabela 3.5 foram realizadas em uma escala de 3,0 mmol e os rendimentos foram obtidos após a purificação por coluna cromatográfica de sílica *flash gel*. Os rendimentos foram os esperados para a reação *syn* β eliminação de selenóxido.¹⁰⁴

Tabela 3.5. Reação de obtenção de adutos Morita-Baylis-Hillman com H_2O_2 .

Entrada	Produto Aldol	Aduto Baylis-Hillman	Rend. (%)
1		 3.22	75
2		 3.23	42

¹⁰⁴ (a) Clive, D. L. J. *Tetrahedron* **1978**, 34, 1049-1132. (b) Reich H. J. In: *Oxidation in Organic Synthesis*, Trahanovsky, W. S., Ed.; Academic Press, New York, **1978**, pp 1-130.

3		41
	3.24
4		46
	3.25
5		62
	3.26
6		66
	3.27
7		69
	3.28
8		74
	3.29
9		72
	3.30
10		70
	3.31
11		65
	3.32

Apenas três exemplos apresentaram rendimentos inferiores a 50% (Tabela 3.5, entradas 2, 3 e 4), enquanto a maioria dos adutos de MBH foram obtidos em rendimentos entre 60-75%. Destaca-se o composto **3.29**, obtido em 74% de rendimento (Tabela 3.5, entrada 8). O mesmo aduto foi sintetizado de forma *one-pot*, adicionando-se H₂O₂ diretamente ao meio reacional utilizado para a reação tri-componente, obtendo-se rendimento de 55% após purificação cromatográfica em sílica gel *flash*. Considerando as duas etapas (tabela 3.4 e tabela 3.5), o aduto **3.29** foi isolado com rendimento global de 65%. Apesar da pequena diferença em rendimento, a reação *one pot* apresentou um ganho operacional, uma vez que houve economia de tempo e do material que seria empregado para a purificação do seleneto precursor (Esquema 3.6).

Esquema 3.6. Reação *one pot* e reação em duas etapas para obtenção do aduto MBH.

Em continuação a nossa investigação, estudou-se a eliminação de selenóxido em aldóis derivados do acrilato de metila (**Esquema 3.7**).

Esquema 3.7. Reação de oxidação/eliminação com um β-hidróxi-éster, butilselanil substituído.

O protocolo de oxidação com H_2O_2 (30%) desenvolvido para obter os adutos de MBH provenientes da acrilonitrila não foi satisfatório para obtenção do produto **3.34** (Esquema 3.7). Todavia, o material de partida foi completamente consumido, sem detecção do produto desejado. De acordo com a literatura, métodos alternativos de oxidação podem ser utilizados dependendo das funções químicas presente na estrutura do seleneto. Assim, testaram-se algumas condições com diferentes oxidantes constantes da literatura. Depois de diversas tentativas, encontrou-se como melhor condição para eliminação de selenóxido, a utilização de isopropóxido de titânio, $t\text{BuOOH}$ e DHP (Esquema 3.7). O rendimento desta oxidação/eliminação foi de 74%, conduzindo ao aduto **3.34**.

Como o produto de eliminação proveniente do éster apresentou um bom rendimento pela nova metodologia, decidiu-se repetir a reação com a nitrila **3.18**, para verificar se a utilização de isopropóxido de titânio e $t\text{BuOOH}$ produziria melhoria no rendimento de produto obtido anteriormente com H_2O_2 . A nova metodologia com o seleneto **3.18** (Esquema 3.8) forneceu o produto **3.29** em 93% de rendimento após purificação cromatográfica, o que tornou o método aplicável, com vantagem, tanto para ésteres como para nitrilas.

Esquema 3.8. Reação de oxidação/eliminação de selenóxido com $t\text{BuOOH}$, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ e DHP.

A síntese empregando toda a sequência reacional, isto é, geração do selenolato de lítio, adição tipo Michael do nucleófilo ($n\text{BuSeLi}$) à olefina ativada, condensação aldólica e oxidação/eliminação do grupo $n\text{BuSe}$, realizada em *one pot*, gerou o composto **3.29** com um rendimento de 61%, conforme apresentado no esquema 3.9.

Condições e Reagentes: (i) nBuLi, t.a., 10 min; (ii) *p*-cloro benzaldeído, -70°C, 5 min; (iii) acrilonitrila, -70°C, 5 min; -70°C à 0°C, 30 min (iv) *t*BuOOH / Ti(O^{*i*}Pr)₄ / DHP, 0°C; 10 min.

Esquema 3.9. Preparação *one-pot* do adulto de Baylis-Hillman 3.29.

O rendimento global (obtenção do seleneto + oxidação) quando se empregou, como oxidante, H₂O₂ ou *t*BuOOH / Ti(O^{*i*}Pr)₄, foi de 65% e 82% respectivamente, o que mostra que o segundo método é mais conveniente. Quanto à reação *one pot*, uma investigação mais detalhada das metodologias de oxidação/eliminação de selenóxido, poderá conduzir a um melhor rendimento de aduto MBH.

Durante o estudo de eliminação, encontrou-se na literatura um trabalho similar ao que estava sendo realizado, no qual o autor realizava a preparação de compostos de Baylis-Hillman empregando a reação de oxidação/eliminação em aldóis contendo em sua estrutura SPh.¹⁰⁵ Apesar de algumas similaridades entre os trabalhos, pode-se destacar desvantagens do método empregado por aqueles autores, frente a metodologia desenvolvida neste trabalho, como discutiremos a seguir.

3.2.4. Considerações finais

Uma das maiores desvantagem da metodologia desenvolvida por Coltart e colaboradores¹⁰⁵ é a utilização de tióis, compostos extremamente mal cheirosos, como materiais de partida para obtenção dos correspondentes tiolatos de lítio, enquanto que na metodologia desenvolvida em nosso laboratório, para síntese do tiolato de lítio parte-se de S₈ elementar,¹⁰⁶ evitando a manipulação de espécies com odor

¹⁰⁵ Tarsis, E., Gromova, A., Lim, D., Zhou, G., Coltart, D. M., *Org. Lett.*, **2008**, 10, 4819-4822.

¹⁰⁶ Gariani, R. A., Dos Santos, A. A., Comassetto, J. V. *Synth. Comm.* **2008**, 38, 789.

desagradável. Outra desvantagem apresentada naquele trabalho, foi a utilização de refluxo em tolueno, por 12 horas, enquanto que a eliminação *syn* de selenóxido, empregada neste trabalho, ocorreu à temperatura ambiente, além de ser extremamente rápida (10 min.). A utilização de metodologia branda geralmente apresenta vantagem quando aplicada à síntese de substratos mais complexos e com grupos sensíveis na molécula.

3.2.5. Estudo com diferentes Olefinas ativadas

Para complementação deste trabalho, foram realizadas novas reações *tandem* Michael/Aldol com o intuito de obter uma metodologia geral para construção de esqueleto carbônico com substituintes de enxofre, selênio e telúrio, convenientes para futuras transformações, visando obter novas ligações C-C e/ou diferentes grupos funcionais.

Com uma revisão bibliográfica foram selecionadas algumas olefinas ativadas, sendo estas diferentes das estruturas existentes na literatura para reação *tandem* Michael/Aldol (Tabela 3.6).

Tabela 3.6. Olefinas ativadas encontradas na literatura e os respectivos nucleófilos utilizados.

Entrada	Olefinas ativadas	Nucleófilos	Referência
1
2		PhSLi	107
3
4

¹⁰⁷ Kamimura, A.; Mitsudera, H.; Asano, S.; Kakehi, A.; Noguchi, M. *Chem. Commun.* **1998**, 1095.

5		PhSLi	108
6		PhSeMgBr	109
7			
8		ⁿ BuTeLi	102
9			
10			
11		PhSLi + MgBr ₂ .OEt ₂	110
12			
13			
14			
15			

Visto que a maioria das reações são efetuadas com nucleófilos de Se e Te, (Tabela 3.6), utilizou-se a olefina 3.35 (Figura 3.4) nas mesmas condições estabelecidas

¹⁰⁸ Ono, M.; Nishimura, K.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1509.

¹⁰⁹ Mitsudera, H.; Kakehi, A.; Kamimura, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7389.

¹¹⁰ Zhou, G.; Yost, J. M.; Sauer, S. J.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4663.

em experimentos anteriores,¹¹¹ e o mesmo calcogênio utilizado na literatura [tabela 3.6](#). O produto desejado não foi obtido.

Figura 3.4. Olefinas ativadas conjugadas – sua utilização não permitiu obtenção de compostos tri-substituídos.

Relatos na literatura¹⁰⁷ mostram que o aduto **3.39** ([Esquema 3.10](#)) não foi isolado pelos autores mas, quando o meio foi acidificado e aquecido, uma mistura diastereoisomérica (*cis* : *trans*) de 80 : 20 da lactona **3.40** foi obtida sem nenhum vestígio do composto **3.39**.

Esquema 3.10. Obtenção de butirolactonas. i) PhSLi, CH₂Cl₂, de -78°C para -50°C, 7h. ii) PPTS, tolueno, 110°C, 2h.

Os compostos **3.35** e **3.36** ([Figura 3.4](#)) não foram os melhores exemplos para avaliação da condição experimental desenvolvida em nosso trabalho, pois o produto desejado não foi obtido por nós e tampouco isolado por Kamimura e colaboradores.

Destaca-se que os compostos apresentados na [figura 3.4](#) foram totalmente consumidos durante a reação (acompanhamento realizado por CCD). Os diversos produtos eluíram pela fase estacionária da CCD em diferentes polaridades. Algumas faixas foram separadas e os produtos isolados analisados por RMN de ¹H; os espectros apresentaram sinais alargados e em elevado número, assemelhando-se a espectros de compostos poliméricos.

¹¹¹ Keppler, A. F.; Gariani, R. A.; Lopes, D. G.; Comasseto, J. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2181.

Assim, voltou-se à literatura, na tentativa de encontrar explicações para os resultados negativos obtidos até o momento, mas nada foi encontrado. Sabe-se que os reagentes PhSSiMe_3 e PhSeSiMe_3 reagem com enonas, inclusive com a MVK, fornecendo produtos em rendimentos modestos (**Esquema 3.11**).¹⁰³ Tais nucleófilos que possuem branda reatividade, poderiam ser empregados em uma investigação futura. Como nosso trabalho envolve o emprego de calcogenolatos de lítio gerados *one pot*, não prosseguimos com a investigação dos compostos **3.35-3.38** que apresentam similaridades no que se refere à conjugação da dupla ligação com as carbonilas da função éster (compostos **3.35** e **3.36**) ou à conjugação extendida entre o anel aromático e o grupo nitro ou com a carbonila da cetona, (compostos **3.37** e **3.38** respectivamente).

Esquema 3.11. Obtenção de 1,4-hidroxicetonas. i) PhSSiMe_3 ou PhSeSiMe_3 , $\text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$, -78°C .

Assim, novas enonas foram utilizadas, quais sejam a fenil vinil cetona, a cicloexenona e a fenil propenil cetona (**Esquema 3.12**). No entanto, os produtos esperados não foram detectados, mesmo com o consumo total do material de partida (monitoramento por CCD). Houve, porém, a formação de uma quantidade razoável de resíduo insolúvel nos solventes orgânicos testados, o que nos levou a propor um mecanismo que explicasse a possível formação de produtos poliméricos insolúveis (**Esquema 3.12**).

Esquema 3.12. Proposta de formação de polímeros em reações com enonas. i) $X = S_8, \text{ Se ou Te}$, $^n\text{BuLi}$, THF, $-78^\circ\text{C} \rightarrow ^n\text{BuXLi}$.

Na primeira etapa desse mecanismo, o aldeído reagiria com o enolato **A**, resultando no intermediário **B**, espécie esta desfavorecida no equilíbrio entre **B** e o enolato **A**. O enolato **A**, regenerado por uma reação de retro-aldol, reagiria imediatamente com outra molécula da enona que imediatamente reage com outra molécula da enona, formando o aduto **C**, que consumiria o material de partida, formando as espécies poliméricas **D** com $n > 2$. Cabe ressaltar que quando o *work up* foi realizado, observou-se a formação de grande quantidade de dicalcogeneto, indicando que uma possível reação paralela de formação de material polimérico deixaria sem reagir o reagente de calcogênio. Os resultados negativos com diferentes enonas como aceptores de Michael com grupos Ph e C=O presentes na posição β podem ser justificados considerando que tais [figura 3.4](#) diminuem a reatividade da enona por conjugação.

Devido aos problemas de reatividade por nós encontrados, duas novas olefinas ativadas foram sintetizadas, desta feita sem substituintes na posição β . Segundo a literatura,¹¹² o fenil vinil sulfeto **3.43**, pode ser facilmente oxidado à sulfona (**3.45**) e ao sulfóxido (**3.44**) em bons rendimentos, conforme [esquema 3.13](#). Até então, a literatura somente relata o uso destes compostos em reações do tipo Baylis-Hillman, e não para reações tandem Michael/aldol. Assim sendo, decidimos preparar os compostos **3.45** e

¹¹² Paquette, L. A.; Richard, V. C. *Organic Syntheses, Coll.* **1990**, 7, 453; or **1986**, 64, 157.

3.44 e investigar sua reatividade nas condições por nós desenvolvidas para a reação tri-componente.

Esquema 3.13. Método de obtenção de sulfóxido e sulfona vinílica.

Submetendo os compostos **3.45** e **3.44** à metodologia de obtenção de adutos Michael/aldol¹¹¹ na presença de [BuSLi], [BuSeLi] e [BuTeLi], obtiveram-se os resultados sumarizados na **tabela 3.7**.

Tabela 3.7. Reações *tandem* com sulfóxido e sulfona vinílica.

Entrada	Produto	Rendimento (%)
1	 <chem>c1ccccc1S(=O)CC(C(O)c2ccccc2)CS(C)(C)C</chem> 3.46	57
2	 <chem>c1ccccc1Se(=O)CC(C(O)c2ccccc2)CSe(C)(C)C</chem> 3.47	93
3	 <chem>c1ccccc1Te(=O)CC(C(O)c2ccccc2)CTe(C)(C)C</chem> 3.48	0
4	 <chem>c1ccccc1Se(=O)CC(C(O)c2ccccc2)CSe(C)(C)C</chem> 3.49	83
5	 <chem>c1ccccc1Te(=O)CC(C(O)c2ccccc2)CTe(C)(C)C</chem> 3.50	80

O sulfóxido **3.44** foi o primeiro a ser submetido à reação *tandem* Michael/aldol na presença do nucleófilo selenolato de lítio, resultando o produto **3.47** com excelente rendimento (93%, entrada 2, **Tabela 3.7**). Enquanto o composto **3.46** foi obtido com um rendimento modesto de 57%, o aduto **3.48** não foi detectado, apesar de ter ocorrido consumo total do material de partida. Esperava-se que o telurolato de lítio e o sulfóxido

3.44 fornecessem um aduto em rendimento semelhante ao do aduto contendo selênio, visto que, no trabalho descrito por Marino e colaboradores,¹⁰² os sulfóxido alquênílicos foram obtidos em rendimentos razoáveis, cerca de 69%.

Quando a sulfona (**3.45**) foi submetida às mesmas condições utilizando apenas o selenolato e o telurolato de lítio, os rendimentos foram satisfatórios para os produtos **3.49** (83%) e **3.50** (80%), respectivamente, superando os rendimentos obtidos por Marino e col.¹⁰² quando a sulfona alquínica foi utilizada. Para o composto **3.49**, foram realizadas uma série de análises de RMN de ^1H e ^{13}C bem como experimentos de DEPT e HETCOR ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$).

Figura 3.5. RMN (300 MHz) de ^1H do composto **3.49**.

Como mostrado na **Figura 3.5** acima, o espectro apresenta uma série de sinais muito próximos, devido à formação de uma mistura diastereoisomérica do produto. Complementarmente, a RMN de ^{13}C (**Figura 3.6 (a)**) e o experimento de DEPT (**Figura 3.6 (b)**) apresentados foram úteis para distinguir os carbonos presentes na molécula.

Figura 3.6. (a) RMN (75 MHz) de ^{13}C e (b) DEPT do composto **3.49**.

No espectro de HETCOR do mesmo composto, (**Figura 3.7**), é possível observar as correlações ^1H vs ^{13}C . Desta forma, foi possível confirmar a estrutura através de alguns sinais particulares que seriam esperados para este substrato. Em primeiro lugar, no espectro de ^1H , pode-se observar, na região de aromáticos, os sinais esperados para um anel benzênico monossustituído com um grupo fortemente retirador de elétrons, como a função sulfona, gerando um dubleto por volta de 8 ppm. No espectro de ^{13}C , podemos observar a presença de 15 sinais de carbonos, sendo 8 de aromáticos. Abaixo de 6 ppm, as correlações estão simplificadas diretamente pela identificação do hidrogênio e carbono presente na molécula apresentada na **figura 3.7**.

Figura 3.7. Correlação HETCOR, ^1H vs ^{13}C .

Vale lembrar que neste ponto do trabalho buscava-se uma variedade de adutos Michael/Aldol, oriundos de diferentes aceptores de Michael. Assim, foram sintetizadas a *N,N*-diisopropilacrilamida e a (*E*)-4,4-dimetil-2-(prop-1-enil)-oxazolina. Estes aceptores foram feitos reagir apenas com o selenolato de lítio e o telurolato de lítio, enquanto as reações com $[\textit{n}\text{BuSLi}]$ foram abandonadas com o intuito de explorar a reatividade do átomo de telúrio, no entanto, concomitantemente avaliaríamos o átomo de selênio devido sua reatividade se apresentar de maneira intermediária entre o elemento de telúrio e enxofre. Os resultados obtidos com os aceptores acrilamida e oxazolina estão apresentados na **tabela 3.8**.

Tabela 3.8. Reações *tandem* com *N,N*-diisopropilacrilamida.

Entrada	Compostos	Rendimento (%)
1		3.51
		85

2		3.52	42
3		3.53	-

Novamente, o adulto de selênio (**3.51**) ([Tabela 3.8](#)), apresentou melhor rendimento frente ao sistema pouco ativado da *N,N*-diisopropilacrilamida, enquanto que a reação com o nucleófilo de telúrio resultou em baixo rendimento (42%) (**3.52**). Todavia, a reação do [n BuTeLi] com um sistema menos ativado, como a (*E*)-4,4-dimetil-2-(prop-1-enil)-oxazolina, não forneceu o produto desejado (**3.53**) ([Tabela 3.8](#), entrada 3), sendo recuperados os materiais de partida ao final da reação. Vale destacar que a acrilamida não possui a posição β substituída, enquanto a oxazolina a apresenta. No entanto, esta substituição não foi a responsável pela não obtenção do aduto **3.53**, haja vista que diferentes exemplos, com o mesmo substituinte (CH_3), forneceram o produto desejado com melhor rendimento, quando comparado ao mesmo acceptor sem substituinte na posição β , como pode ser observado na [tabela 3.9](#).

Para uma comparação final, empregaram-se, no mesmo tipo de reação, dois ésteres acetilênicos, sendo um β -substituído e outro não, além de uma nitrila β -substituída, conforme [Tabela 3.9](#).

Tabela 3.9. Reações *tandem* com acetilenos.

Entrada	Nucleófilos	Aceptores de Michael	Produtos	Rendimento (%)
1	$n\text{BuTeLi}$			84
2	$n\text{BuTeLi}$			92

3	$n\text{BuTeLi}$		3.56	75
---	------------------	--	------	----

Os ésteres acetilênicos foram feitos reagir de acordo com a metodologia desenvolvida,¹¹¹ resultando em ótimos rendimentos de produto (Tabela 3.9, entradas 1 e 2). Interessantemente, o composto **3.55**, mesmo que β -substituído, foi obtido em rendimento mais elevado (92%), quando comparado ao composto **3.54**. Tais aldóis são bastante úteis pois podem dar origem a adutos de Morita-Baylis-Hillman por simples troca telúrio/lítio, utilizando compostos organometálicos como alquilítio ou organomagnésio.¹¹³

O exemplo β -substituído **3.56** (Tabela 3.9) foi obtido em rendimento de 75%, praticamente o mesmo obtido para o composto não β -substituído **3.7** (Tabela 3.2, entrada 3, pg 116). Estes resultados demonstraram a possibilidade de efetuar reações *tandem* com aceptores substituídos na posição β , visando adutos de MBH. Cabe ressaltar que, em reações tradicionais para preparar adutos de MBH, os aceptores *beta*-substituídos não são comumente utilizados na literatura.

3.2.6. Considerações finais

A metodologia para geração *one pot* de adutos MBH com calcogênios evita a liberação de odores desagradáveis, muitas vezes característicos da química de calcogênios. A reação apresentou-se satisfatória para os diferentes eletrófilos utilizados, enquanto que para compostos α,β -insaturados, com ou sem grupos na posição β , que permitam o deslocamento de elétrons através da mesomeria, como COOEt, NO₂, CO, etc, as dificuldades encontradas não foram superadas e os produtos desejados não foram obtidos. Quanto ao nucleófilo empregado, o telurolato de lítio não apresentou formação do produto desejado em alguns exemplos, sendo um nucleófilo de uso limitado a alguns substratos.

De maneira geral, as reações tri-componente foram bem sucedidas empregando-se os três derivados de calcogênios, principalmente quando os adutos preparados eram

¹¹³ Princival, J. L.; Dos Santos, A. A.; Comasseto, J. V. *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 2042.

substratos de partida para a obtenção dos adutos MBH, com ou sem substituintes na posição β . Como extensão deste trabalho, estão sendo desenvolvidas pelo agora doutorando Bruno Artur, o qual teve um papel fundamental durante a segunda parte deste trabalho, reações empregando aceptores cíclicos, como lactonas α,β -insaturadas, e selenolatos de lítio. Estes aceptores mostraram-se interessantes na captura de diferentes aldeídos e, após eliminação do selenóxido, foram gerados, de forma *one pot*, moléculas finais interessantes como por exemplo a acaterina, molécula esta com atividade biológica¹¹⁴ (**Esquema 3.14**).

Esquema 3.14. Perspectiva de obtenção de moléculas biologicamente ativas.

¹¹⁴ (a) Naganuma, S.; Sakai, K.; Hasumi, K.; Endo, A. *J. Antibiot.* **1992**, *45*, 1216. (b) Ishigami, K.; Kitahara, T. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6431. (a) Franck, X.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1449.