

**BIBLIOTECA**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**  
Universidade de São Paulo  
20.287

Rec. 17/03/03  
Frid

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**INSTITUTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE ENANTIOSSELETIVA DE**  
**FENILSELENOLACTONAS E FENILTELUROLACTONAS**

**ALESSANDRO LEAL NOGUEIRA**  
**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ORIENTADOR:**  
**PROF. DR. JOÃO VALDIR COMASSETO**

**SÃO PAULO**  
**07/06/2002**

DEDALUS - Acervo - CQ



30100005150

**Ficha Catalográfica**

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

N778s Nogueira, Alessandro Leal  
Síntese enantiosseletiva de fenilselenolactonas e  
fenilteluroolactonas / Alessandro Leal Nogueira. --  
São Paulo, 2002.  
76p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da  
Universidade de São Paulo. Departamento de Química  
Fundamental.

Orientador: Comasseto, João Valdir

1. Síntese : Química orgânica 2. Selênio : Composto :  
Química orgânica 3. Telúrio : Composto : Química  
orgânica 4. Enzima : Química orgânica I. T. II.  
Comasseto, João Valdir, orientador.

547.2 CDD

# ***“Síntese Enantiosseletiva de Fenilselenolactonas e Fenilteluroolactonas”***

**ALESSANDRO LEAL NOGUEIRA**

***Dissertação de Mestrado submetida ao Instituto de  
Química da Universidade de São Paulo como parte dos  
requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em  
Química – Área: Química Orgânica.***

**Aprovado por:**

---

**Profa. Dra. LILIANA MARZORATI  
IQ – USP  
(Presidente)**

---

**Prof. Dr. CARLOS ROQUE DUARTE CORREIA  
IQ – UNICAMP**

---

**Prof. Dr. HÉLIO ALEXANDRE STEFANI  
FCF – USP**

**SÃO PAULO  
07 DE JUNHO 2002.**

## **AGRADECIMENTOS**

*Agradeço a minha família, especialmente a meus pais, por todo amor, apoio, amizade, respeito e confiança demonstrado ao longo de toda a minha vida. Obrigado, vocês são maravilhosos.*

*Agradeço aos colegas de laboratório Ricardo, Maurício, Rodrigo, Fabiano, Lauri, Priscila, Natália, Eduardo, Carlos Eduardo, Mirian e Denis pelos momentos divertidos vividos durante o curso de mestrado.*

*Agradeço ao Professor Comasseto pela orientação.*

*Agradeço a todos os professores e funcionários do Instituto de Química, especialmente a Professora Helena Ferraz e os funcionários Nanci e Alexandre.*

*Agradeço o meu amigo Tan pelo companheirismo e amizade desde a nossa graduação.*

*E finalmente, agradeço a FAPESP pelo apoio financeiro.*

## ÍNDICE

ÍNDICE	i
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE ESQUEMAS	iv
LISTA DE TABELAS	vi
ABREVIações	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Biotransformação</b>	<b>1</b>
<b>1.1.1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>1.1.2 Estrutura do substrato</b>	<b>5</b>
<b>1.1.3 Reações de hidrólise</b>	<b>6</b>
<b>1.1.4 Reações de esterificação e transesterificação</b>	<b>7</b>
<b>1.2 Organosselenetos e Organoteluretos</b>	<b>10</b>
<b>1.2.1 Organosselenetos Quirais</b>	<b>10</b>
<b>1.2.2 Organoteluretos.</b>	<b>12</b>
<b>1.2.3 Síntese de selenolactonas e telurolactonas racêmicas</b>	<b>12</b>
<b>1.2.4 Reações radicalares dos organosselenetos e organoteluretos</b>	<b>13</b>

---

<b>2</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>17</b>
2.1	Introdução	17
2.2	Etapa 1: Preparação do 4-oxipentenoato de propila	19
2.2.1	<i>Reação de alquilação e descarboxilação do dietilmalonato</i>	19
2.2.2	<i>Reação de esterificação do ácido 4-pentenóico</i>	21
2.2.3	<i>Reação de epoxidação do 4-pentenoato de propila</i>	23
2.3	Etapa 2: Preparação dos hidroxíésteres racêmicos	25
2.3.1	<i>Introdução dos heteroátomos Se e Te</i>	25
2.4	Etapa 3: Resolução cinética biocatalisada	31
2.5	Determinação do ee	40
<b>3</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>47</b>
3.1	Preparação de 2-álilmalonato de dietila	47
3.2	Preparação de ácido 4-pentenóico	48
3.3	Preparação de 4-pentenoato de propila	48
3.4	Preparação de 4-oxipentanoato de propila	49
3.5	Preparação de disseleneto de difenila	50
3.6	Preparação de 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila	51
3.7	Preparação da (R) e (S)-fenilselenolactona	52
3.8	Preparação de ditelureto de difenila	53
3.9	Preparação de 4-hidroxi-5-feniltelurilpentanoato de propila	54
3.10	Preparação da (R) e (S)-fenilteluroolactona	55
3.11	Preparação da valerolactona para medição dos ee	56
<b>4</b>	<b>REFERÊNCIA BIBLIOGRAFICA</b>	<b>59</b>
<b>5</b>	<b>APÊNDICE</b>	<b>61</b>
5.1	Espectros de RMN de hidrogênio	61
5.2	Espectros de RMN de carbono	67
5.3	Espectros no Infra-vermelho	73

**5.4 Espectro de Massa****75****LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> <i>Diagrama de energia de uma reação enantiosseletiva catalisada</i>	<b>2</b>
<b>Figura 2</b> <i>Características dos substratos usados com as lipases</i>	<b>5</b>
<b>Figura 3</b> <i>Espectro de RMN de <math>H_4</math> do composto 2 na região de 5,78 ppm</i>	<b>20</b>
<b>Figura 4</b> <i>Espectro de RMN de <math>H_{5a}</math> e <math>H_{5b}</math> do composto 2 na região de 5,06 a 5,12 ppm</i>	<b>20</b>
<b>Figura 5</b> <i>Espectro de RMN de <math>H_2</math> do composto 3 na região entre 2,45 a 2,48 ppm</i>	<b>21</b>
<b>Figura 6</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_2</math> e <math>H_3</math> do composto 4 na região de 2,36 a 2,43 ppm</i>	<b>22</b>
<b>Figura 7</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_4</math> do composto 4 na região de 5,79 a 5,87 ppm</i>	<b>23</b>
<b>Figura 8</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_{5a}</math> e <math>H_{5b}</math> do composto 5</i>	<b>24</b>
<b>Figura 9</b> <i>Espectros de RMN <math>^{13}C</math> para <math>C_4</math> e <math>C_5</math> para os compostos 4 e 5 nas regiões de 115,44 a 136,79 e 46,81 a 51,07 ppm respectivamente</i>	<b>25</b>
<b>Figura 10</b> <i>Cromatograma de HPLC da mistura reacional</i>	<b>27</b>
<b>Figura 11</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_{3a}</math> e <math>H_{3b}</math> do composto 6a na região de 1,75 a 1,94 ppm</i>	<b>28</b>
<b>Figura 12</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_2</math> do composto 6a na região de 2,39 a 2,50 ppm</i>	<b>28</b>
<b>Figura 13</b> <i>Espectro de RMN <math>^1H</math> de <math>H_{5a}</math> e <math>H_{5b}</math> do composto 6a na região de 2,90 a 3,10 ppm</i>	<b>29</b>
<b>Figura 14</b> <i>Cromatograma de HPLC do composto 6b</i>	<b>31</b>
<b>Figura 15</b> <i>Cromatograma de HPLC do precursor 6a</i>	<b>33</b>

<b>Figura 16</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 22 h	33
<b>Figura 17</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 28 h	34
<b>Figura 18</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 47 h	34
<b>Figura 19</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 69 h	34
<b>Figura 20</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 75 h	35
<b>Figura 21</b> Cromatograma de HPLC do precursor <b>6b</b>	35
<b>Figura 22</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6b) com PPL em hexano anidro após 21 h	36
<b>Figura 23</b> Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6b) com PPL em hexano anidro após 23 h	36
<b>Figura 24</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de $\text{H}_2$ , $\text{H}_{3a}$ e $\text{H}_{3b}$ do composto 7a na região de 1,92 a 2,61 ppm	39
<b>Figura 25</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ de $\text{H}_{5a}$ e $\text{H}_{5b}$ do composto 7a na região de 2,99 a 3,29 ppm	39
<b>Figura 26</b> Espectro de RMN de $^{125}\text{Te}$ da feniltelulolactona	43

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> Síntese enantiosseletiva de fenilselenolactonas e feniltelulolactonas.	v
<b>Scheme 1</b> Enantioselective synthesis of phenylselenolactones and phenyltelulolactones.	vi
<b>Esquema 2</b> Função biológica das lipases	2
<b>Esquema 3</b> Mecanismo elucidado para serino hidrolases	3



<b>Esquema 4</b> <i>Formação de intermediários do grupo acila com a enzima e suas reações</i>	<b>4</b>
<b>Esquema 5</b> <i>Resolução de álcool secundário</i>	<b>6</b>
<b>Esquema 6</b> <i>Resolução de ácido carboxílico</i>	<b>6</b>
<b>Esquema 7</b> <i>Resolução de lactonas</i>	<b>7</b>
<b>Esquema 8</b> <i>Resolução de ácido carboxílico</i>	<b>8</b>
<b>Esquema 9</b> <i>Resolução de álcoois secundários</i>	<b>8</b>
<b>Esquema 10</b> <i>Resolução cinética de um álcool racêmico</i>	<b>8</b>
<b>Esquema 11</b> <i>Resolução cinética de um diácido enantiotópico</i>	<b>9</b>
<b>Esquema 12</b> <i>Resolução cinética de hidroxíster racêmico</i>	<b>9</b>
<b>Esquema 13</b> <i>Substratos com compostos organometálicos de Sn</i>	<b>10</b>
<b>Esquema 14</b> <i>Reação de ciclofuncionalização estereosseletiva</i>	<b>11</b>
<b>Esquema 15</b> <i>Abertura estereosseletiva de epóxidos</i>	<b>12</b>
<b>Esquema 16</b> <i>Síntese diastereosseletiva de selenolactonas</i>	<b>12</b>
<b>Esquema 17</b> <i>Síntese enantiosseletiva de organosselenetos quirais imobilizados</i>	<b>12</b>
<b>Esquema 18</b> <i>Exemplos de reações nucleofílica de organoteluretos</i>	<b>13</b>
<b>Esquema 19</b> <i>Síntese de fenilselenolactona e fenilteluroolactona</i>	<b>13</b>
<b>Esquema 20</b> <i>Mecanismo da reação radicalar</i>	<b>14</b>
<b>Esquema 21</b> <i>Reações de redução eliminativa de organosselenetos e organoteluretos</i>	<b>14</b>
<b>Esquema 22</b> <i>Exemplos de reações radicalares com organosselenetos</i>	<b>15</b>
<b>Esquema 23</b> <i>Exemplo de reação radicalar com organotelureto</i>	<b>15</b>
<b>Esquema 24</b> <i>Proposta para a síntese enantiosseletiva da Jasmolactona</i>	<b>16</b>
<b>Esquema 25</b> <i>Análise retrossintética da selenolactonas e teluroolactonas</i>	<b>17</b>
<b>Esquema 26</b> <i>Esquema da rota sintética da (R) e (S)-fenilselenolactona e (R) e (S)-fenilteluroolactona</i>	<b>18</b>
<b>Esquema 27</b> <i>Mecanismo de formação da selenolactona 7a durante a</i>	<b>26</b>

<i>abertura do epóxido 5</i>	
<b>Esquema 28</b> <i>Enantio ciclização dos intermediários 6a e 6b</i>	<b>32</b>
<b>Esquema 29</b> <i>Enantio ciclização para obtenção da (S)-hidroxiésteres</i>	<b>38</b>
<b>Esquema 30</b> <i>Eliminação redutiva para obtenção da <math>\gamma</math>-valero lactona</i>	<b>41</b>

## LISTA DE TABELAS

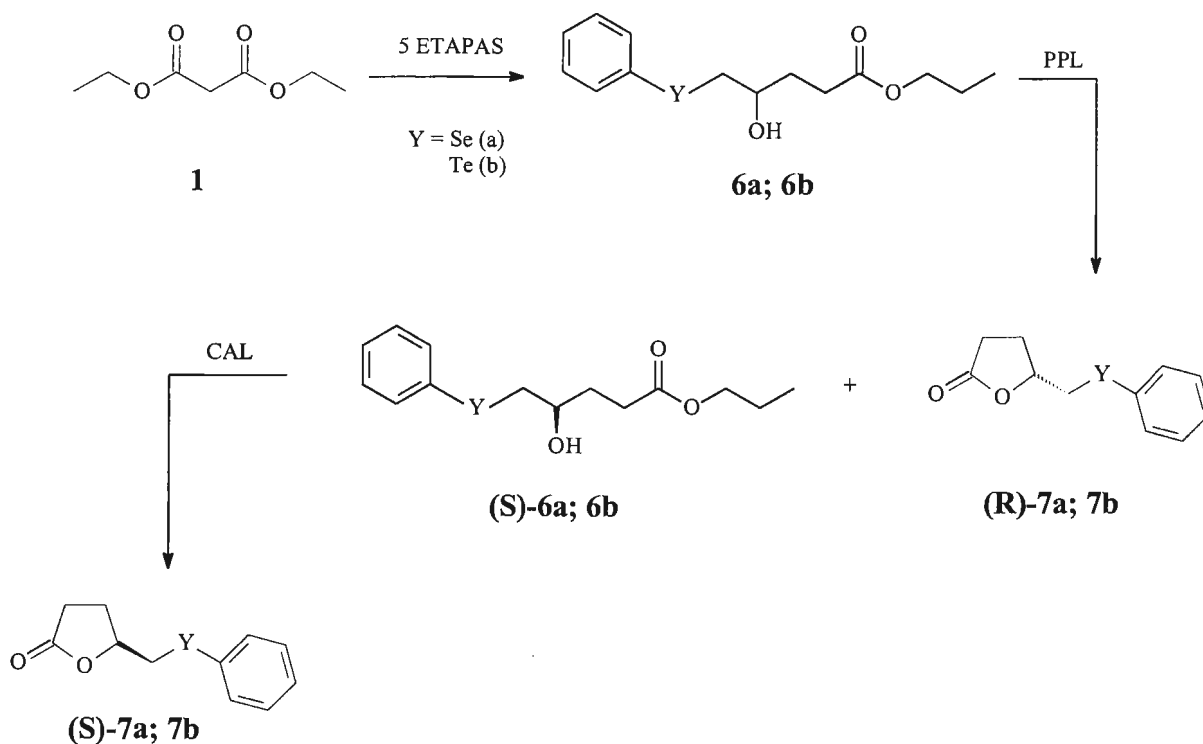
<b>Tabela 1</b> <i>Porcentagens entre o produto formado, substrato e impureza</i>	<b>35</b>
<b>Tabela 2</b> <i>Porcentagens entre o produto formado, substrato e impureza</i>	<b>36</b>
<b>Tabela 3</b> <i>Tempo de reação para consumo de 50 % de 6a catalisada por PPL para dois solventes anidros diferentes</i>	<b>37</b>
<b>Tabela 4</b> <i>Tempo de reação para consumo de 50 % de 6b catalisada por PPL para três solventes anidros diferentes</i>	<b>37</b>
<b>Tabela 5</b> <i>Relação dos excessos enantioméricos das telurolactonas resolvidas</i>	<b>42</b>
<b>Tabela 6</b> <i>Relação dos excessos enantioméricos das selenolactonas resolvidas</i>	<b>42</b>
<b>Tabela 7</b> <i>Cromatogramas da valerolactona obtidos por cromatografia gasosa com coluna quiral a partir das (R) e (S)-telurolactonas</i>	<b>43</b>
<b>Tabela 8</b> <i>Cromatogramas da valerolactona obtidos por cromatografia gasosa com coluna quiral a partir das (R) e(S)-selenolactonas</i>	<b>45</b>

## ABREVIações USADAS

PPL	: Lipase de pâncreas de porco.
CAL	: Lipase de <i>Candida antartica</i> .
CAL-B	: Lipase de <i>Candida antartica</i> tipo B.
PSL	: Lipase de <i>Pseudomonas</i> sp.
CRL	: Lipases de <i>Candida rugosa</i> .
MML	: Lipases de <i>Mucor miehei</i> .

## RESUMO

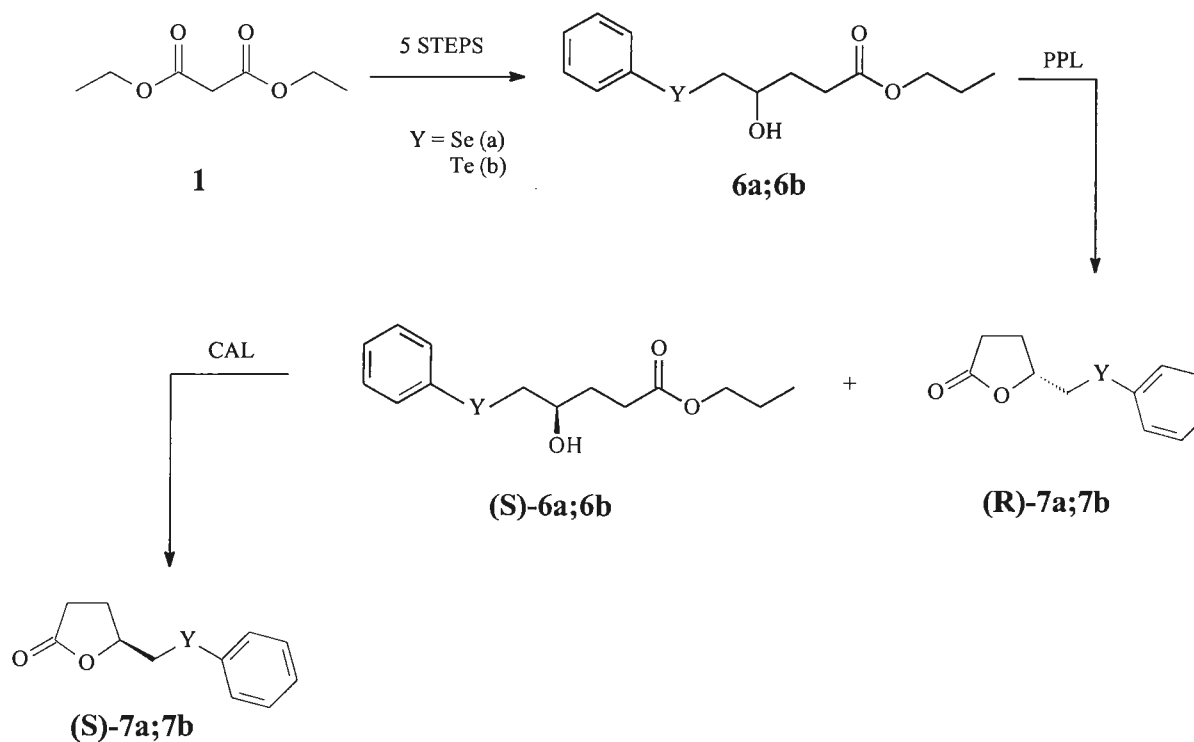
Este trabalho descreve uma nova metodologia sintética que combina a química de espécies organometálicas contendo Se e Te com biotransformações usando lipases, para a síntese enantiosseletiva de fenilselenolactonas **7a** e feniltelulolactonas **7b**. Estas lactonas foram obtidas pela resolução cinética de álcoois secundários racêmicos **6**, pela ação da lipase de pâncreas de porco (PPL- Sigma-Aldrich) em meio orgânico anidro.



**Esquema 1** Síntese enantiosseletiva de fenilselenolactonas e feniltelulolactonas.

**ABSTRACT**

This work describes a novel synthetic methodology that combines the chemistry of organic compounds, organometallic species containing Se and Te and biotransformations using lipases for the enantioselective synthesis of phenylselenolactones **7a** and phenyltelurolactones **7b**. These lactones were obtained by kinetic resolution of racemic *sec*-alcohols **6** by the action of pig pancreatic lipases (PPL- Sigma-Aldrich) in organic media (Scheme 1).



**Scheme 1** *Enantioselective* synthesis of phenylselenolactones and phenyltelurolactones.

# INTRODUÇÃO

## 1.1 Biotransformação

### 1.1.1 Introdução

A crescente demanda de moléculas com pureza enantiomérica na indústria farmacêutica, agroquímica e em laboratórios acadêmicos vem estimulando o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas<sup>1</sup>. O uso de enzima em meio orgânico é uma poderosa ferramenta para a obtenção destas moléculas devido ao controle régio e estereoquímico proporcionado pela ação destas proteínas, o que torna a biotransformação uma metodologia alternativa importante em síntese orgânica enantiosseletiva<sup>2</sup>.

As enzimas, como os demais catalisadores, atuam reduzindo a energia do complexo ativado da reação e, conseqüentemente, tornam essas reações mais velozes. Esse efeito ocorre devido à formação de complexos intermediários entre o substrato e o biocatalisador com energias de ativação ( $\Delta G^\ddagger$ ) inferiores à dos complexos ativados formados sem a presença do biocatalisador.

Devido à estrutura tridimensional da enzima, o sítio ativo tem a capacidade de reconhecer a quiralidade (enantiomérica, diastereotópica e entre faces) presente no substrato e forma também complexos ativados com diferentes energias de ativação entre as configurações possíveis do substrato, levando à formação em maior quantidade do produto que apresenta menor energia de ativação. Quanto maior essa diferença de energia ( $\Delta\Delta G^\ddagger$ ) entre os complexos formados pelos substratos e o biocatalisador, maior a seletividade obtida na biotransformação. A Figura 1 ilustra esse comportamento, mostrando a formação de complexos com diferentes energias de ativação para cada configuração de um substrato racêmico<sup>3</sup>.

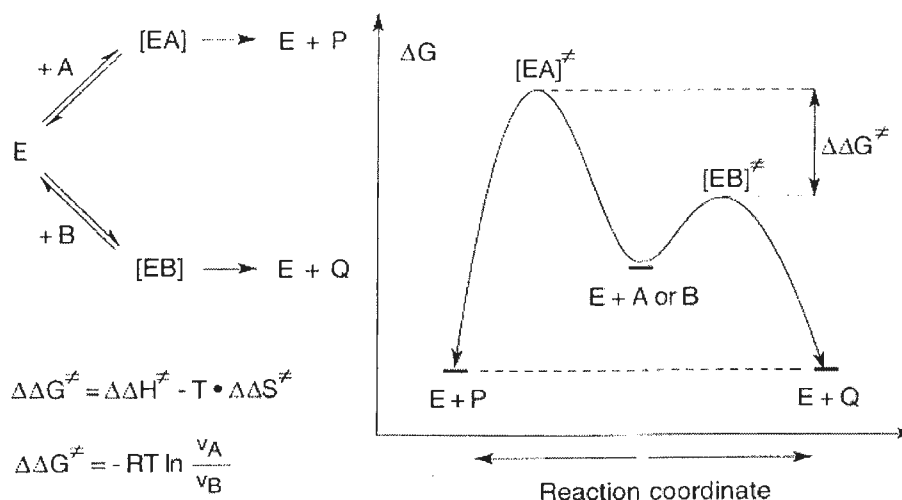
---

1. Jones, J. B; *Tetrahedron*, **42**, 3351, **1986**.

2. Loughen, W. A.; *Bior. Tech*, **74**, 49, **2000**.

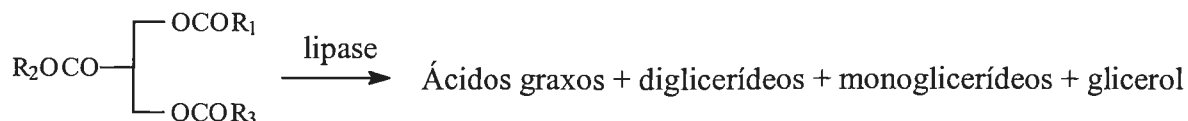
3. Faber, K.; "Biotransformations in Organic Chemistry"; 3<sup>a</sup> Ed.; Berlim, Springer Press, 1997

As enzimas catalisam quase todos os tipos de reações orgânicas conhecidas, possibilitando a substituição de reações orgânicas clássicas por biotransformações equivalentes. As enzimas, de acordo com a "International Union of Biochemistry", podem ser divididas em seis grupos denominados: oxidoredutases, transferases, liases, hidrolases, isomerases e ligases<sup>1-3</sup>.



**Figura 1** Diagrama de energia de uma reação enantiosseletiva catalisada.

Dentro do grupo das hidrolases estão as lipases, cuja função biológica é a hidrólise de triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol<sup>4-5</sup> (Esquema 2). As lipases apresentam uma particularidade que as tornam diferentes das demais hidrolases, elas não seguem a equação de Michaelis-Menten, sendo que somente hidrolizam seus substratos acima da concentração micelar crítica.



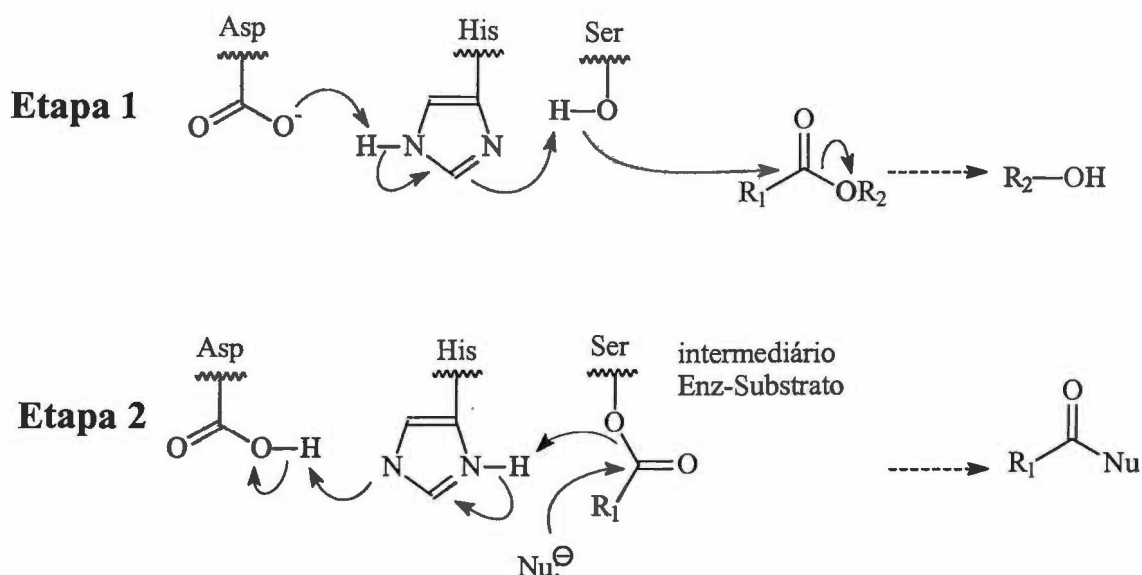
**Esquema 2** Função biológica das lipases.

4. Wong, C; Whitesides, G.M.; "Enzymes in Synthetic Organic Chemistry" 12, London, Pergamon Press, 1995

5. Roche Molecular Biochemicals, Industrial Biochemicals; "Biocatalysts for Industry; 2000

Essas proteínas são amplamente estudadas como catalisadores em reações orgânica (30 % das biotransformações relatadas na literatura) devido a seu grande potencial para preparação de intermediários assimétricos. As lipases são em sua maioria serino hidrolases<sup>4</sup> (o sítio ativo da enzima apresenta o resíduo de aminoácido serina que realiza a operação química. (Esquema 3). O sítio ativo é formado por três resíduos de aminoácidos, denominado trio catalítico.

No mecanismo elucidado para as serino hidrolases, o grupo hidroxila do aminoácido serina ataca o grupo carbonila do éster (substrato) formando o intermediário enzima – substrato e liberando o álcool presente na estrutura do éster. Em seguida, água (nucleófilo) presente no meio, ataca o intermediário formando uma nova substância e regenerando o sítio ativo da enzima para uma nova etapa de catálise.

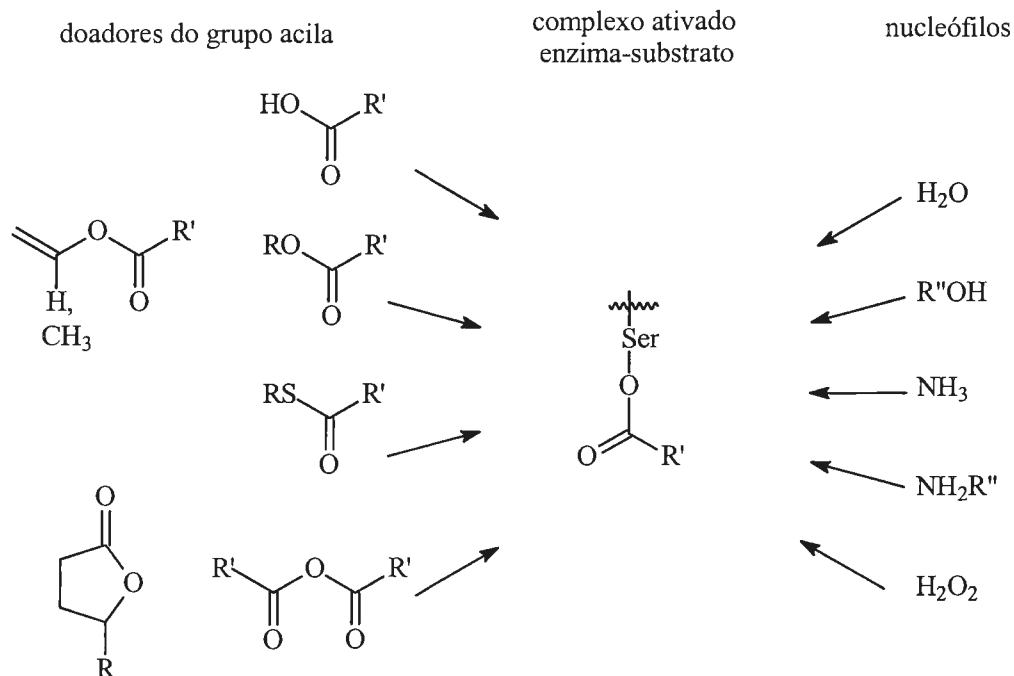


**Esquema 3** Mecanismo elucidado para serino hidrolases.

As reações naturais das lipases são realizadas em água (nucleófilo) levando os ésteres a ácidos carboxílicos (Esquema 2), porém a biotransformação de moléculas orgânicas é normalmente realizada em meio orgânico e os nucleófilos são adicionados de acordo com o interesse sintético.



De uma forma geral, as lipases em meio orgânico catalisam a transferência de grupos acila para aceptores (nucleófilos) diferentes da água. Dependendo do tipo de doador do grupo acila e do aceptor, podem ser realizadas reações de hidrólise, esterificação, transesterificação, amidação, síntese de peptídeos e preparação de álcoois e ácidos carboxílicos opticamente ativos<sup>6</sup> (Esquema 4).



**Esquema 4** Formação de intermediários do grupo acila e enzima e suas reações.

Essas biotransformações se processam com substratos de tamanhos e complexidades enantioméricas muito diferentes dos substratos naturais, caracterizando a habilidade das lipases em assumir uma grande variedade de conformações para acomodar esses diversificados substratos. Diante desta observação experimental, a proposta mecanística mais aceita é a “forma induzida”, sendo que essa proposta sugere que durante a formação do complexo ativado enzima-substrato, a enzima altera a sua conformação sob a influência do substrato.<sup>3</sup>

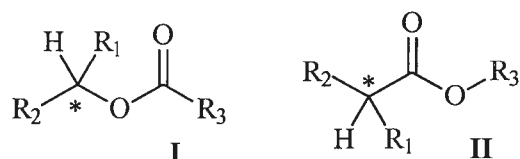
6. Chen; C.; Sih C.J.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **28**, 695, 1989.

A aplicação experimental das lipases também é bastante diversificada. As lipases são usadas sólidas ou solubilizadas, sendo solubilizadas através de modificações covalentes ou por formação de complexos com surfactantes, polímeros e microemulsões. As sólidas podem ser liofilizadas, extratos crus, cristalizadas ou imobilizadas em suportes inorgânicos, poliméricos e em polissacarídeos<sup>7</sup>.

As reações com lipases também podem ser realizadas em três sistemas de solventes distintos: sistema água e co-solvente orgânico miscível, sistema orgânico anidro e sistema água e solvente orgânico imiscível (sistema bifásico). Os parâmetros pH, temperatura, constante dielétrica do solvente, estrutura do solvente e umidade também influenciam na velocidade e estereosseletividade das reações biocatalisadas<sup>6</sup>.

### 1.1.2 Estrutura do substrato

A escolha do substrato é o fator mais importante para a obtenção de moléculas opticamente ativas. As lipases são amplamente usadas na resolução cinética de misturas racêmicas, sendo que o centro estereogênico pode estar presente tanto na estrutura que corresponde ao ácido carboxílico, quanto na estrutura que corresponde ao álcool. (Figura 2).



**Figura 2** Características dos substratos usados com as lipases.

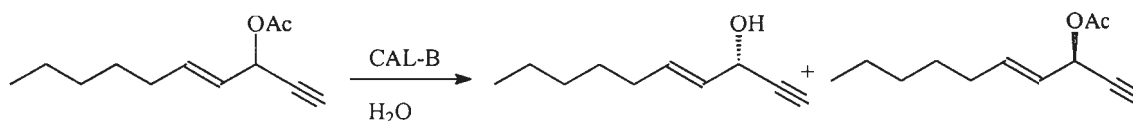
Para que a resolução cinética biocatalisada seja orientada pelo álcool, necessariamente esse álcool deve ser secundário, pois álcoois terciários normalmente não são aceitos pela enzima. Pelo mesmo motivo, a estrutura do ácido carboxílico também deve apresentar um átomo de hidrogênio. Esse fato é interessante quando se deseja proteger e evitar a hidrólise enzimática.

---

7. Koskinen, A. M. P.; Klivanov, A. M.; "Enzymatic Reactions in Organic Media"; 1<sup>a</sup> Ed.; New York; Chapman & Hall Press, 1996

### 1.1.3 Reações de Hidrólise

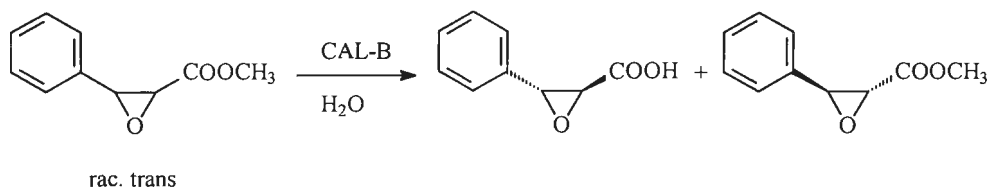
As reações de hidrólise biocatalisadas ocorrem quando a água (nucleófilo) ataca o intermediário formado pelo substrato e o sítio ativo da enzima. Essas reações são realizadas em meio aquoso ou em sistema água e solvente orgânico miscível. A hidrólise estereosseletiva apresenta um grande potencial em síntese orgânica, produzindo moléculas funcionalizadas como ácido carboxílicos, álcoois, e ésteres com elevadas purezas óticas. O Esquema 5, ilustra a resolução cinética de um éster racêmico, cujo centro estereogênico está presente na estrutura do álcool<sup>8</sup>.



**Esquema 5** Resolução de álcool secundário.

As reações de hidrólise biocatalisada de ésteres, cujo centro estereogênico está na estrutura do ácido carboxílico, também são bastante eficientes na produção de ácidos carboxílicos (Esquema 6)<sup>9</sup>.

Uma das vantagens das lipases, além da estereosseletividade, é a quimiosseletividade. O anel epóxido não sofre reação de abertura na hidrólise biocatalisada, fato que seria observado em uma hidrólise química ácida ou básica.

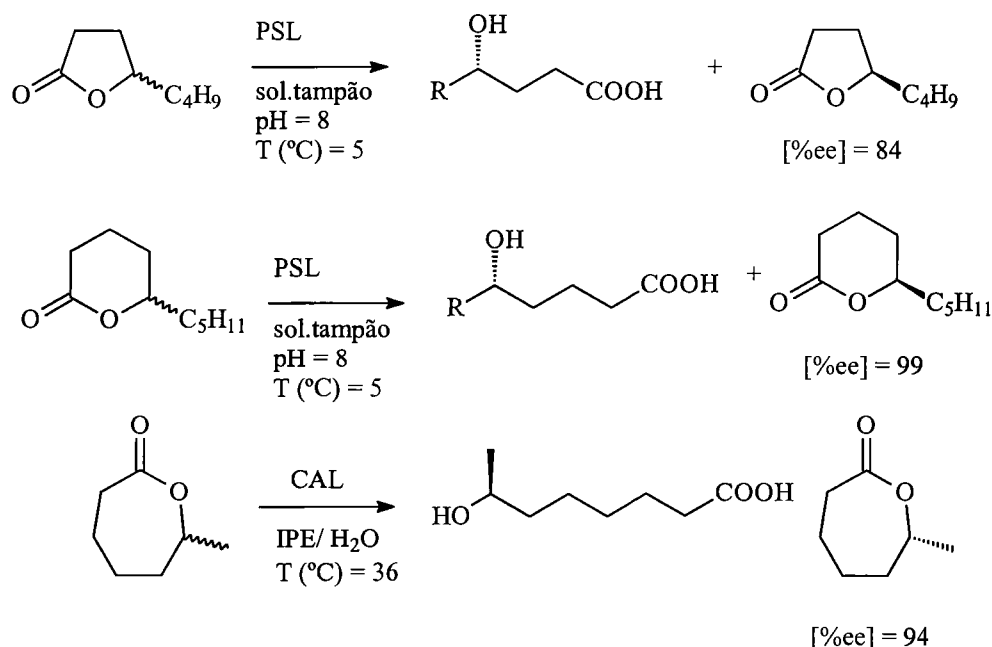


**Esquema 6** Resolução de ácido carboxílico.

8. Lundell, K.; Rajjola, T.; Kanerva, L.; *Enzyme Microb. Technol.*, **22**, 86, 1998.

9. Ohtani, K.; Nakatsukasa, H.; Kamezawa, M.; Tachibana, H.; Naoshima, Y.; *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic*; **4**, 53, 1998.

Outro exemplo interessante é a função lactona. Essa função apresenta em sua estrutura as funções álcool e ácido carboxílico. O Esquema 7 mostra a resolução cinética de três lactonas através da hidrólise biocatalisada por lipase<sup>10-11</sup>.



**Esquema 7** Resolução de lactonas.

#### 1.1.4 Reações de Esterificação e Transesterificação

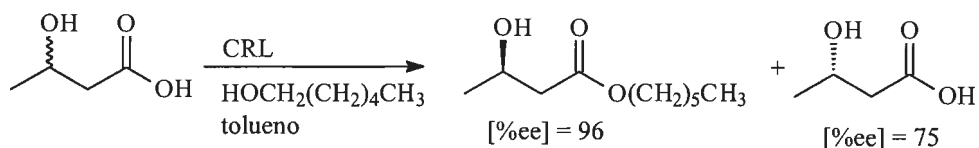
As reações de transesterificação e esterificação ocorrem quando o nucléofilo que ataca o intermediário enzima-substrato é um álcool. As esterificações biocatalisadas transformam ácidos carboxílicos em ésteres com elevada pureza ótica<sup>12</sup> (Esquema 8). Também podem ser usadas na resolução de misturas racêmicas de álcoois secundários (Esquema 9)<sup>13</sup>.

10. Vanderdeen, H; et al; *J. Amer. Chem. Soc.*, **118**, 3801, **1996**.

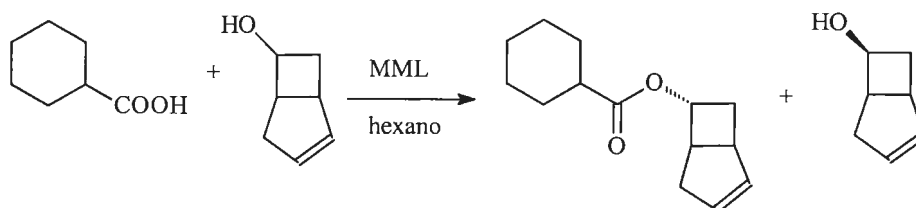
11. Enzelberger, M M; Bornscheuer, U T; Gatfield, I; Schmid, R D; *J. Biotechnology*, **56**, 129, **1997**.

12. Shioji, K.; Matsuo, A; Okuma, K.; Nakamura, K; Ohno, A.; *Tetrahedron Lett*, **41**, 8799, **2000**.

13. Sharma, A.; Chattopadhyay, S.; *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic*; **10**. 531, **2000**.

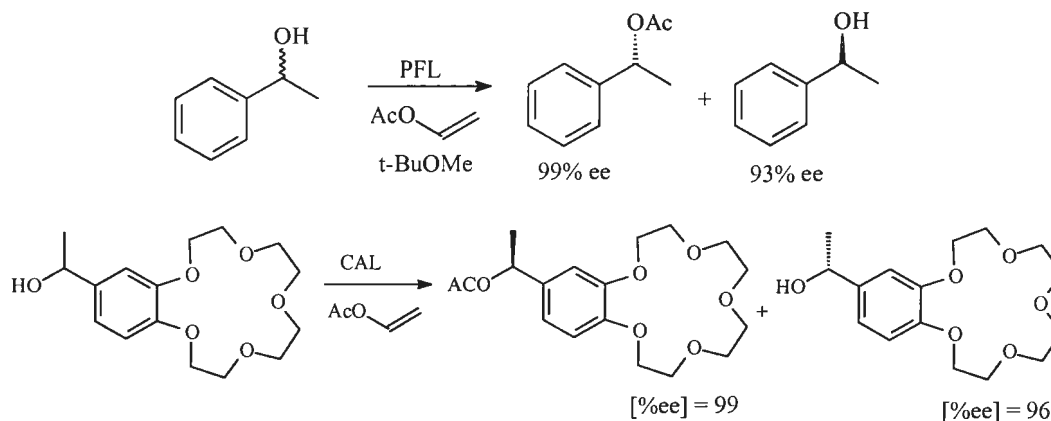


**Esquema 8** Resolução de ácido carboxílico.



**Esquema 9** Resolução de álcoois secundários.

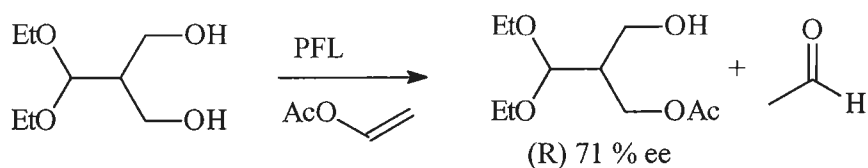
Um das reações clássicas das lipases é a resolução de álcoois secundários com acetato de vinila. O acetato de vinila é interessante nestas reações de transesterificação porque o álcool vinílico liberado pelo complexo enz-substrato se transforma rapidamente em acetaldeído, não permitindo que reações de equilíbrio ocorram (reação biocatalisada irreversível). (Esquema 10)<sup>14-15</sup>. O Esquema 11 ilustra a transformação estereosseletiva de um composto enantiotópico<sup>2</sup> (composto meso), caracterizando a capacidade das lipases em reconhecer a quiralidade nestes tipos de substratos, embora sejam mais comumente aplicadas a resoluções de álcoois secundários racêmicos.



**Esquema 10** Resolução cinética de um álcool racêmico

14. Roberts, S M; Turner, N J.; *J. Biotechnol*; **22**; 227; **1992**

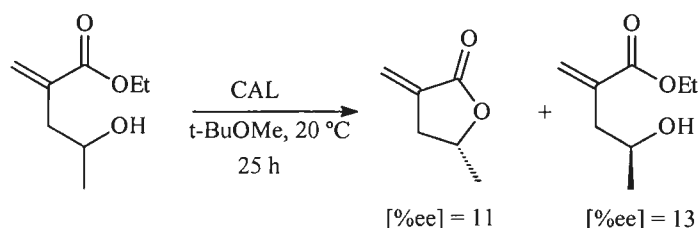
15. Kijima, T.; Moriya, T.; Kondoh, E.; Izumi, T; *Tetrahedron Lett*, **41**, 2125, **2000**.



**Esquema 11** Resolução cinética de um diácido enantiotópico.

Outra característica importante das lipases, como mencionado anteriormente, é a capacidade da enzima em aceitar substratos de tamanhos e complexidades enantioméricas bastante diferentes. As duas moléculas do Esquema 10 sofreram a mesma reação, mesmo com estruturas químicas tão diferentes.

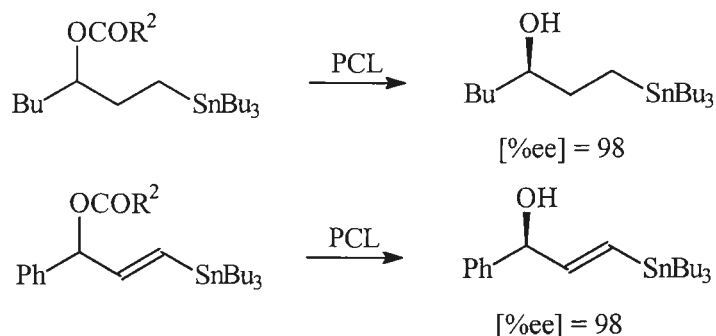
As reações de equilíbrio não são desejáveis em sínteses assimétricas, pois reduzem o rendimento e o excesso enantiomérico dos produtos formados. Para se minimizar problemas com a reversibilidade da reação biocatalisada, os nucleófilos usados nas reações de transesterificação são usados em excesso, normalmente como solvente da reação. Entretanto, em alguns casos não é possível utilizar o nucleófilo em excesso. A síntese enantiosseletiva de lactona por transesterificação é um bom exemplo desse comportamento. O substrato hidroxiéster precursor da lactona apresenta em sua estrutura as funções éster e álcool e à medida que a reação de ciclização da lactona avança, a concentração do álcool liberado no éster aumenta e, conseqüentemente, reage com a lactona formada mais rapidamente, regenerando o substrato inicial e racemizando o produto<sup>16</sup> (Esquema 12).



**Esquema 12** Resolução cinética de hidroxiéster racêmico.

16. Adam, W.; Groer, P.; Saha-Moller, G. R.; Sharma, Tetrahedron Assym, 11, 2239, 2000.

As lipases também catalisam reações com substratos que contêm metais em sua estrutura. O Esquema 13 ilustra substratos que apresentam o heteroátomo Sn em sua estrutura.



**Esquema 13** *Substratos com compostos organometálicos de Sn.*

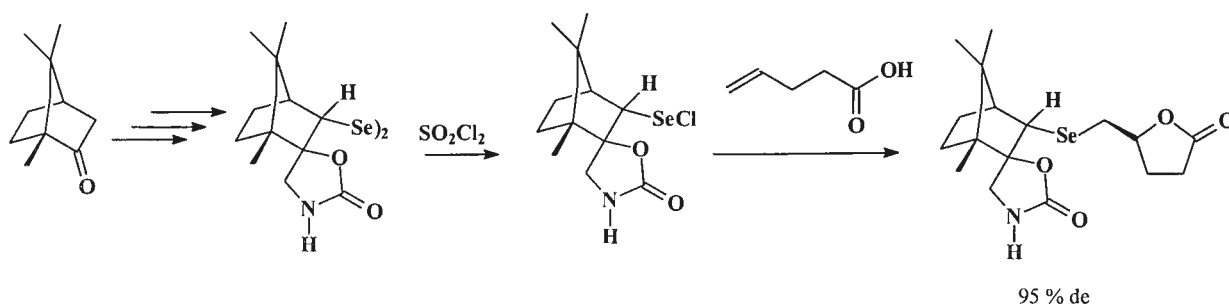
A resolução cinética pela ação de lipases possibilita a obtenção de diversos intermediários sintéticos enantiomericamente enriquecidos de acordo com a estratégia sintética. As lipases tem a capacidade de aceitar uma grande variedades de substratos de tamanhos e complexidades enantioméricas diferentes, como demonstrado nos exemplos anteriores. Essas características estimulam um estudo mais aprofundado com substratos bastante diferentes dos substratos naturais e permitem uma maior interação com metodologias sintéticas que utilizem substratos com os mais variados heteroátomos, como Se, Te, S, Sn, Si, entre outros.

## 1.2 Organosselenetos e Organoteluretos

### 1.2.1 Organosselenetos quirais.

Os organosselenetos quirais são em sua maioria disselenetos, cuja parte orgânica da molécula apresenta o centro quiral (ferrocenos, bisnaftalenos, canfora, entre outras moléculas orgânicas). Esses disselenetos podem ser preparados por diversas rotas, entretanto, as rotas mais importantes envolvem reações de disselenetos metálicos com haletos ou a preparação de selenóis por metalação dos precursores e posterior oxidação levando ao disseleneto correspondente<sup>18</sup>. Esses organosselenetos quirais possuem aplicações interessantes, podendo ser utilizados para induzir a quiralidade atuando como reagentes eletrofílicos, como por exemplo em reações de ciclofuncionalização estereosseletivas de álcoois e ácidos carboxílicos insaturados (Figura 14)<sup>18</sup> e também como reagentes nucleofílicos, promovendo a abertura estereosseletiva de anéis epóxidos (Esquema 15 e 16)<sup>19-20</sup>.

Outra forma interessante é a síntese de moléculas orgânicas quirais por indução com organosselenetos quirais imobilizados em polímeros<sup>18</sup>. (Esquema 17).



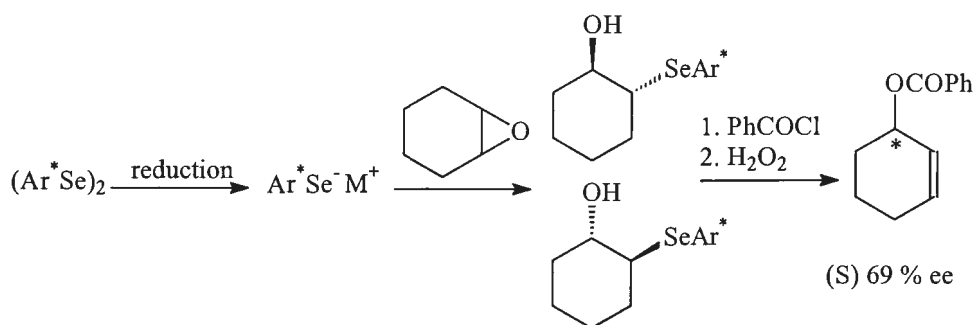
**Esquema 14** Reação de ciclofuncionalização estereosseletiva.

18. Wirth, T.; *Tetrahedron*, **1**, 55, 1999.

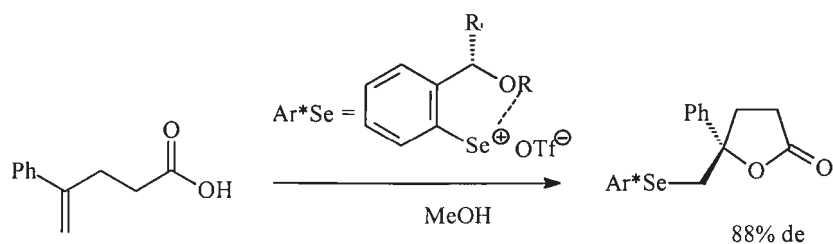
19. Back, G. T.; Dyck, P. B.; *Chem. Commun.*, 2567, 1996.

20. Wirth, T., *Liebigs Ann*, 2189, 1997.

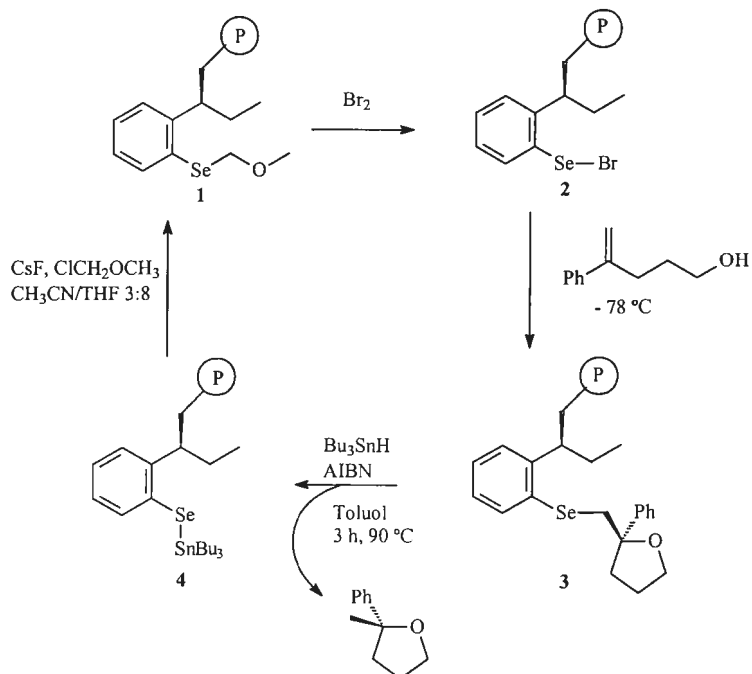




Esquema 15 Abertura estereosseletiva de epóxidos.



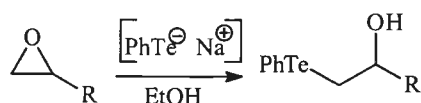
Esquema 16 Síntese diastereosseletiva de selenolactonas.



Esquema 17 Síntese enantiosseletiva de organosselenetos quirais imobilizados.

### 1.2.2 Organoteluretos.

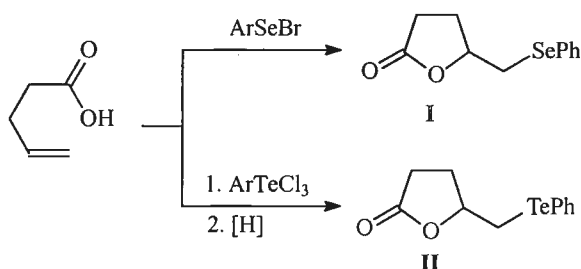
Não existem relatos da utilização das técnicas quirais similares as aplicadas aos organosselenetos em organoteluretos, sendo que os compostos quirais conhecidos são inorgânicos. Entretanto, os organoteluretos apresentam reatividade química muito similar aos organosselenetos, podendo ser preparados a partir do Te metálico<sup>21</sup> e posteriormente realizar reação nucleofílicas e eletrofílicas<sup>22-24</sup> (Esquema 18)



**Esquema 18** Exemplos de reações nucleofílica de organoteluretos.

### 1.2.3 Síntese de selenolactonas e telurolactonas racêmicas

A primeira selenolactona (I) e telurolactona (II) foram sintetizada por Petragnani<sup>23-24</sup> através das reações de adição eletrofílica e posterior ciclofuncionalização do ácido 4-pentenóico pelos compostos brometo de arilselênio e tricloreto de ariltelúrio, respectivamente. (Esquema 19). Entretanto, essa técnica produziu lactonas racêmicas.



**Esquema 19** Síntese de fenilselenolactona e feniltelurolactona.

21. Moura Campos, M; Petragnani, N; *Tetrahedron Lett.*, 11; **1959**

22. Comasseto J.V, Petragnani, N., *Synth. Commun.*, **13**, 889, **1983**

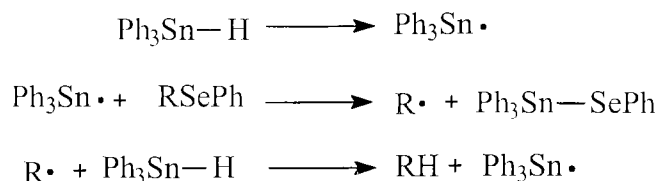
23. Haller, S. W.; Irgolic.; *J. Organometal Chem.*; **38**, 97, **1972**.

24. Petragnani, "Tellurium in Organic Synthesis", Academic Press, London, 1994

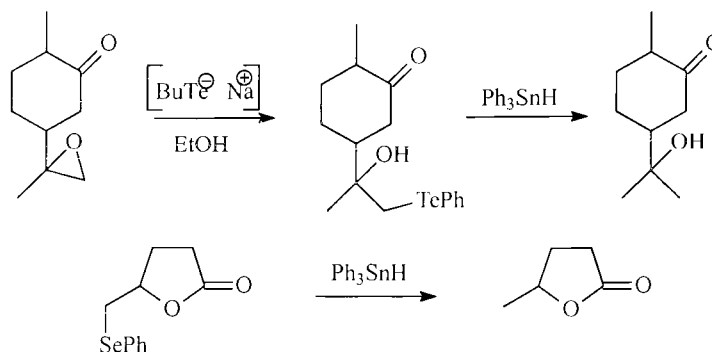
### 1.2.4 Reações radiculares dos organosselenetos e organoteluretos.

Os organosselenetos e organoteluretos são compostos muito versáteis, podendo atuar tanto como nucleófilo quanto como eletrófilos, como mencionado anteriormente. Podem ser convertidos em alquenos por oxidação e em hidrocarbonetos por eliminação redutiva e também podem formar ligações carbono-carbono por mecanismo radicalar<sup>24-25</sup>. Entretanto, essa capacidade dos organosselenetos e organoteluretos em formar ligações carbono-carbono ainda não foram exploradas em sínteses assimétricas.

Os heteroátomos Se e Te podem ser eliminados por reações radiculares promovidas por  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ ,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  e  $h\nu$  na presença do iniciador de radicais AIBN<sup>26-28</sup> (Esquema 20 e 21).



**Esquema 20** Mecanismo da reação radicalar.



**Esquema 21** Reações de redução eliminativa de organosselenetos e organoteluretos.

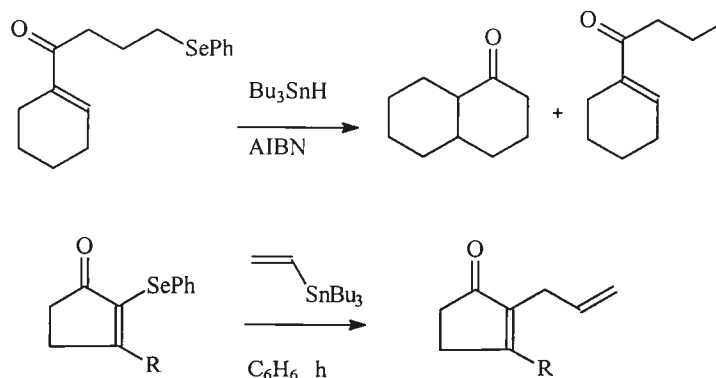
25. Back, T. G.; "Organoselenium Chemistry" Oxford University Press, Oxford, 1999.

26. Clive, D.L.J., et al; *J Am. Chem. Soc.*, **102:13**, 4438, **1980**.

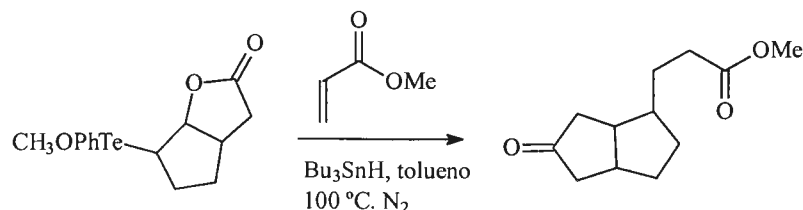
27. Nicolau, K. C.; Seitz, S.P.; Sipio, W.J.; Blount, J.F.; *J Am. Chem. Soc.*, **101:14**, 3884, **1974**.

28. Hu, N. X.; Aso, Y; Otsubo, T.; *J. Org. Chem.*, **54**, 4391, **1989**.

Entretanto, quando as reações radiculares são promovidas na presença de captores de radicais, é possível formar ligações carbono-carbono<sup>29-31</sup>. (Esquema 22 e 23)



**Esquema 22** Exemplos de reações radiculares com organosselenetos.



**Esquema 23** Exemplo de reação radicalar com organotelureto.

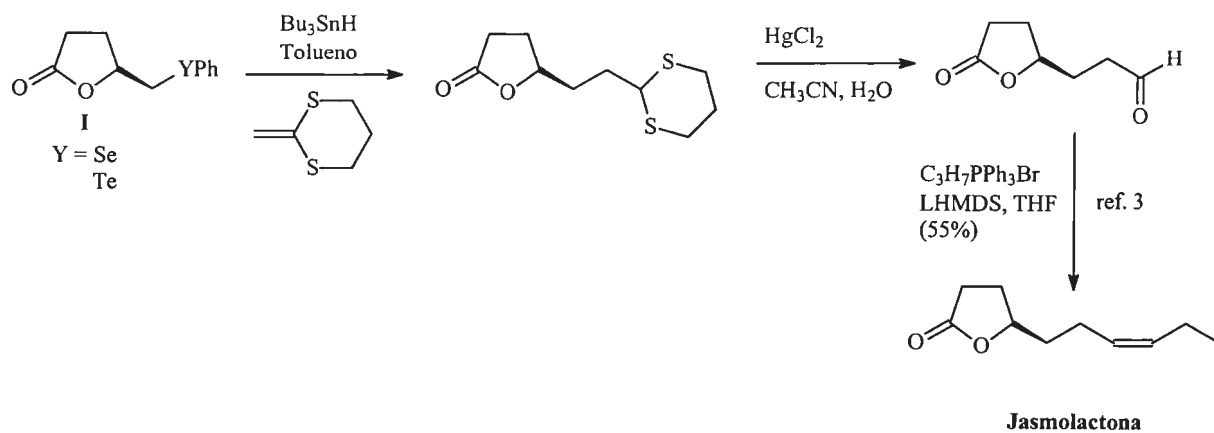
A geração de organosselenetos e organoteluretos quirais, cria a possibilidade de desenvolvimento de técnicas aplicadas em sínteses orgânicas assimétricas. O Esquema 23 ilustra uma proposta sintética que permite a aplicação das selenolactonas e teluroolactonas quirais na síntese do produtos naturais jasmolactona, molécula presente no jasmim e que é responsável pela aroma característico da planta.

29. Satoh, T; *Chem. Lett*, 1949, **1987**.

30. Toru, T; et all; *J Am. Chem. Soc.*, **110**, 4815, **1990**.

31. Comasseto, J.V.; Ferraz, H.M.C; Brandt, C.A; Petraghani, N; *Tetrahedron Lett*; **28**, 5611, **1987**.

32. Missio, J. L.; Comasseto, J. V.; *Tetrahedron asymm*, **11**, 4609, **2000**.



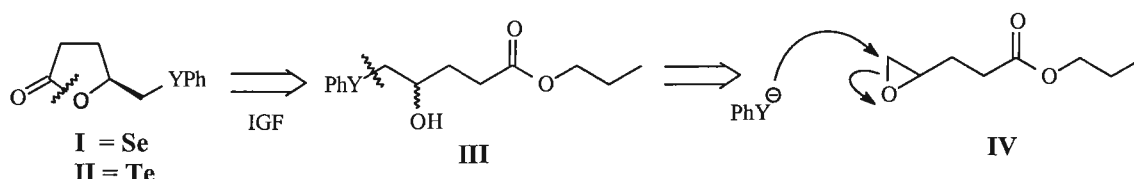
**Esquema 24** Proposta para a síntese enantiosseletiva da Jasmolactona

# RESULTADOS E DISCUSSÃO

## 2. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 2.1 Introdução

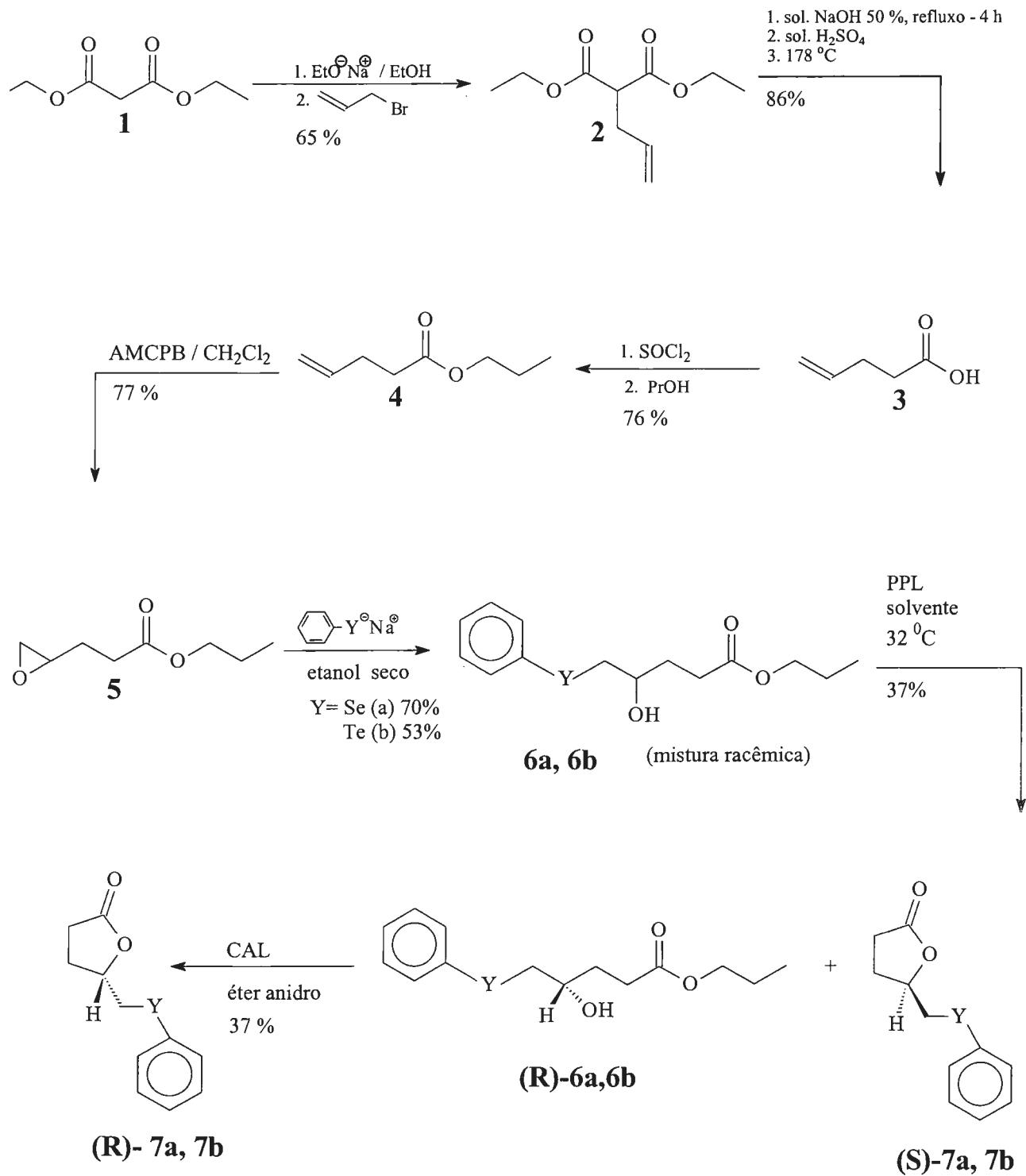
De acordo com a revisão sobre biotransformação por lipases, os substratos devem apresentar um centro de discriminação quiral para que a lipase, através de sua estrutural tridimensional, possa reconhecer essa quiralidade e promover a biotransformação enantiosseletiva. A estratégia para obtenção das selenolactonas e telurolactonas em excesso enantiomérico foi preparar intermediários racêmicos que pudessem sofrer a resolução cinética enzimática. Esses intermediários, de acordo com a análise retrossintética da selenolactona (I) e telurolactona (II), poderiam ser hidroxiésteres racêmicos (III) com os heteroátomos Se e Te em suas estruturas. (Esquema 25). A inserção dos heteroátomos seria através da abertura do anel epóxido (IV) com selenolato e teluolato de sódio gerados *in situ* pela redução de disseleneto e ditelureto de difenila com boroidreto de sódio, gerando desta forma o intermediário racêmico (III).



**Esquema 25** Análise retrossintética da selenolactonas e telurolactonas.

A partir da identificação dos intermediários para a etapa de resolução cinética biocatalisada, foi estabelecida uma rota sintética para a obtenção destes intermediários.

O Esquema 26 ilustra as etapas sintéticas para a obtenção dos enantiômeros da selenolactona (R)-(S)-7a e da telurolactona (R)-(S)-7b utilizando-se resolução cinética com a lipase de pâncreas de porco (PPL) em meio orgânico anidro.



**Esquema 26** Esquema da rota sintética da (R) e (S)-fenilselenolactona e (R) e (S)-fenilteluro lactona.



O trabalho experimental foi dividido em três etapas. A primeira etapa foi a preparação do epóxido (4-oxipentanoato de propila). A definição desta estrutura foi estratégica, pois de acordo com a análise retrossintética das lactonas (Esquema 25), seria possível tanto introduzir os organosselenetos e organoteluretos gerando o álcool secundário racêmico.

A segunda etapa foi a preparação do hidroxiésteres racêmico com os heteroátomos Se e Te. Esses compostos foram preparados pela abertura do epóxido com selenolato de sódio e teluolato de sódio gerados *in situ* pela redução do disseleneto de defenila e do ditelureto de difenila, respectivamente. E finalmente, a terceira etapa foi a aplicação da lipase PPL para a resolução do substratos racêmicos e obtenção das lactonas enriquecidas em suas ambas configurações.

## **2.2 Etapa 1: Preparação do substrato 4-oxipentanoato de propila.**

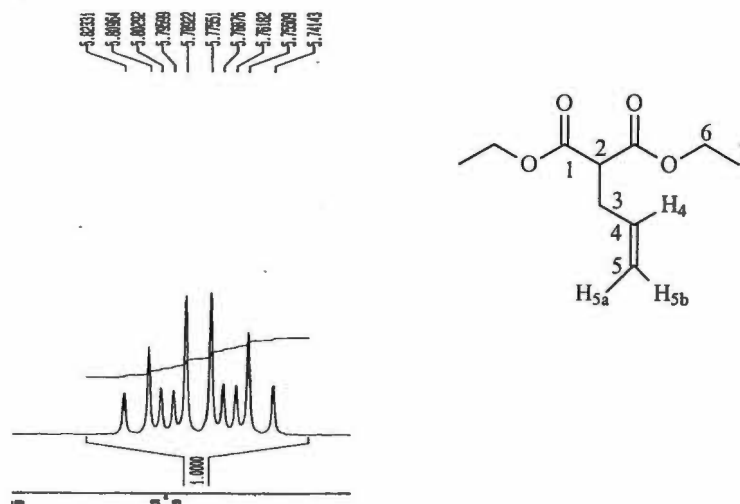
### **2.2.1 Reação de alquilação e posterior descarboxilação do dietilmalonato.**

O composto 4-oxipentanoato de propila foi preparado em quatro etapas a partir do dietilmalonato. O trabalho experimental foi iniciado com a alquilação do malonato de dietila com brometo de alila (**1**) produzindo 2-alilmalonato de dietila (**2**), que posteriormente foi hidrolisado e descarboxilado levando ao ácido 4-pentenóico. Esses dois primeiros produtos obtidos (2-alilmalonato de dietila e ácido 4-pentenóico) são compostos conhecidos e já bastante estudados, não havendo necessidade de maiores discussões.

Entretanto, o espectro de RMN de H do composto **2** apresentou um sinal interessante para H<sub>4</sub>. Esse hidrogênio (H<sub>4</sub>) foi observado com sinal de 10 linhas em 5,78 ppm, caracterizando um sinal dddd atribuído a acoplamentos entre os hidrogênios H<sub>5a</sub> (17,10 Hz) e H<sub>5b</sub> (10,17 Hz) e H<sub>3</sub> (6,81 Hz)<sup>36</sup>. (Figura 3)

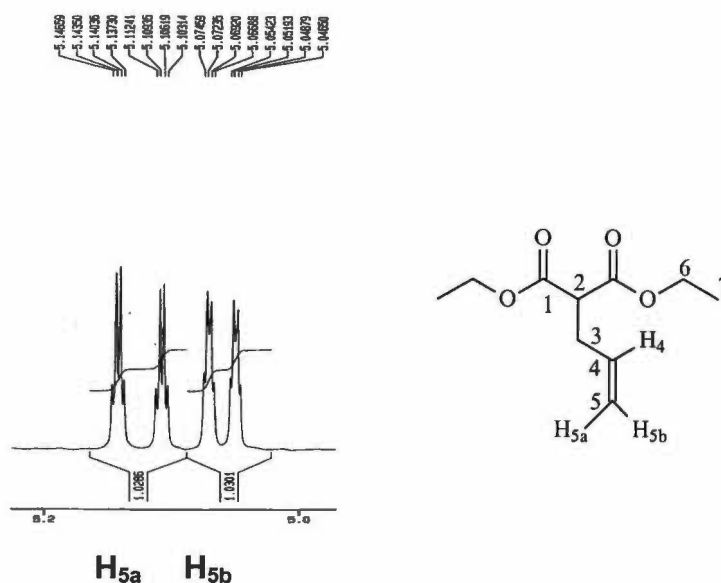
---

33. Hoye, et al; *J. Org. Chem.*, **59**, 4096, 1994.



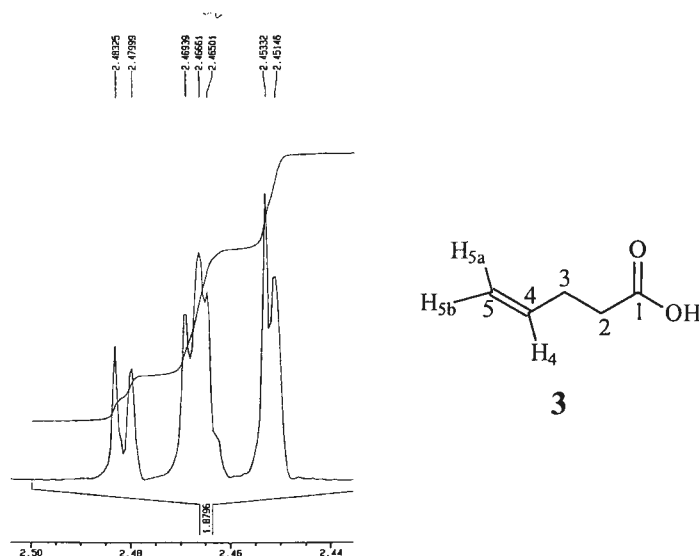
**Figura 3** Espectro de RMN de  $H_4$  do composto 2 na região de 5,78 ppm.

Para o hidrogênio olefínico terminal  $H_{5a}$ , observou-se duplo quarteto em 5,08 ppm devido a acoplamentos entre os hidrogênios vinílicos (17,15 Hz), geminais (3,01 Hz) e alílicos (1,60 Hz);  $H_{5b}$  apresentou um sinal semelhante a  $H_{5a}$ , sendo observado também um duplo quarteto em 5,03 ppm devido a acoplamentos entre os hidrogênios vinílicos (10,26 Hz), geminais (3,01 Hz) e alílicos (1,30 Hz). (Figura 4)



**Figura 4** Espectro de RMN de  $H_{5a}$  e  $H_{5b}$  do composto 2 na região de 5,06 a 5,12 ppm.

Sinais semelhantes também foram observados para os hidrogênios vinílicos do composto **3**. Entretanto, para H<sub>2</sub> foi observado um sinal complexo de 2<sup>a</sup> ordem entre 2,45 e 2,48 ppm. Esse fenômeno ocorreu porque H<sub>2</sub> e H<sub>3</sub> apresentam ambientes químicos muito semelhantes, relação  $\Delta\nu/J$  próxima a 1, permitindo desta forma acoplamento spin-spin com H<sub>4</sub> (Figura 5).



**Figura 5** Espectro de RMN de H<sub>2</sub> do composto **3** na região entre 2,45 a 2,48 ppm.

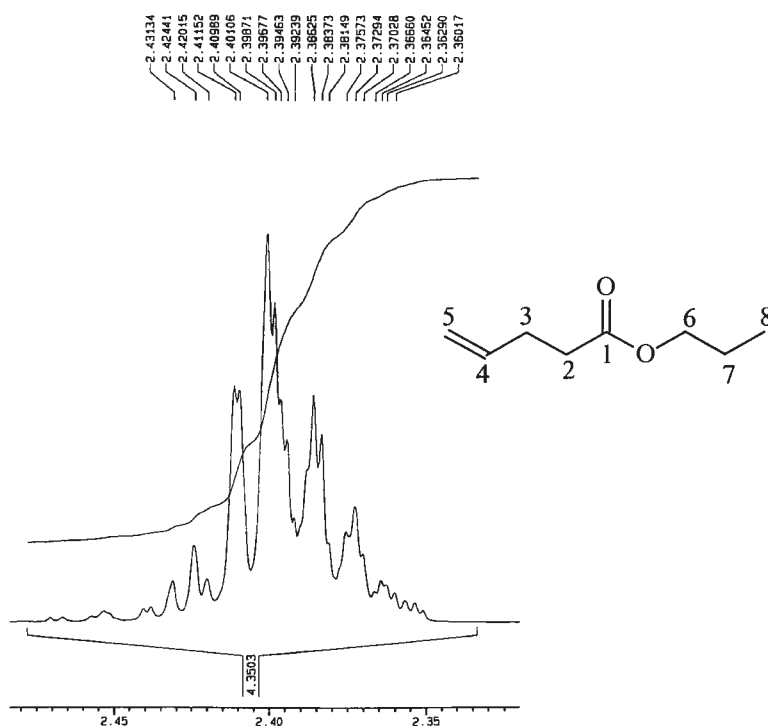
### 2.2.2 Reação de esterificação do ácido 4-pentenóico.

O ácido 4-pentenóico (**3**) foi inicialmente transformado em cloreto de ácido pela reação com cloreto de tionila, sendo em seguida esterificado com n-propanol, levando ao composto de interesse **4**. Esta reação foi de fácil execução e apresentou bom rendimento.

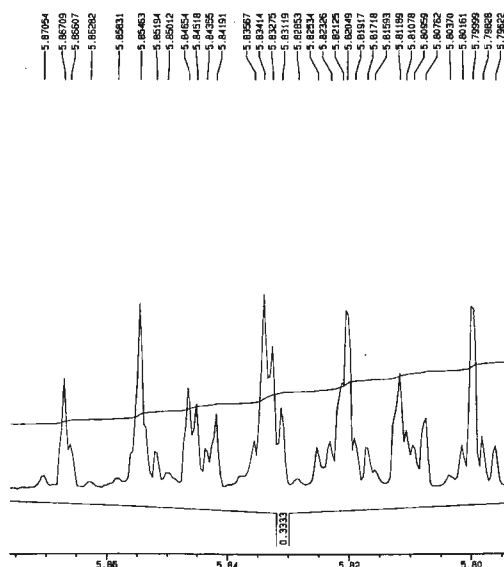
Optou-se em preparar o produto **4** utilizando-se o álcool n-propílico porque a atividade das lipases em reações de transesterificação e hidrólise aumentam de acordo com o tamanho da cadeia carbônica do álcool presente na estrutura do substrato. Entretanto, cadeias carbônicas muito longas (acima de cinco carbonos) criam problemas de emulsificação durante a etapa de extração do produto e aumentam também a temperatura para purificações por destilação. Os ésteres com cadeias carbônicas, referentes

ao álcool, inferiores a três carbonos reduzem muito a velocidade da reação biocatalisada e por esse motivo não são recomendados para resolução de ésteres com lipases.

O grupo propila apresentou no espectro de RMN  $^1\text{H}$  sinais dos hidrogênios dos carbonos 6, 7 e 8 como um tripleto em 4,04 ppm, sexteto em 1,65 ppm e quarteto em 0,94 ppm, respectivamente. Com a esterificação do composto **3**, os deslocamentos químicos de  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  passaram a ser muito próximos, sendo observada a coalescência dos picos. Desta forma, para  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$ , observou-se um multipletto em 2,36-2,43 ppm. (Figura 6). A coalescência dos picos de  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  também gerou acoplamentos extras com os hidrogênios olefínicos, gerando desdobramentos de segunda ordem muito complicados. Para os hidrogênios olefínicos  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$ , observaram-se multiplettos em 5,03-5,10 ppm e 4,99-5,02 ppm respectivamente. Para  $\text{H}_4$  observou-se também a mesma influência, gerando um multipletto em 5,79-5,87 ppm (Figura 7).



**Figura 6** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_3$  do composto **4** na região de 2,36 a 2,43 ppm.



**Figura 7** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_4$  do composto **4** na região de 5,79 a 5,87 ppm.

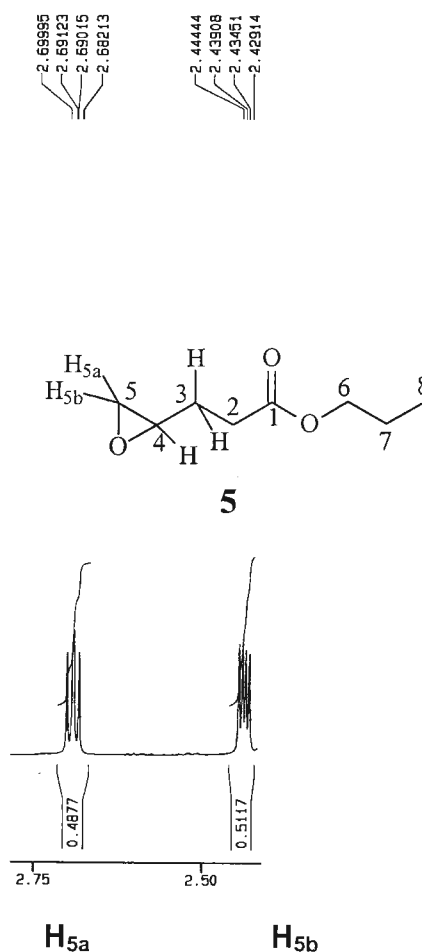
No espectro no infravermelho, observou-se o desaparecimento da banda de estiramento do grupo hidroxila presente no ácido 4-pentenóico **3** e o aparecimento da banda de estiramento do grupo carbonila do éster em  $\nu_{\text{C=O}}$  em  $1738\text{ cm}^{-1}$ , de acordo com a Figura 41.

### 2.2.3 Reação de epoxidação do 4-pentenoato de propila

A dupla ligação do composto **4** foi oxidada com ácido *m*-cloroperbenzóico levando a um anel epóxido. Foram encontrados problemas para a extração do produto **5** do meio reacional, principalmente quando usado um grande excesso de AMCPB (superior a 40 %). O melhor método para a purificação do composto **5** foi por destilação a pressão reduzida.

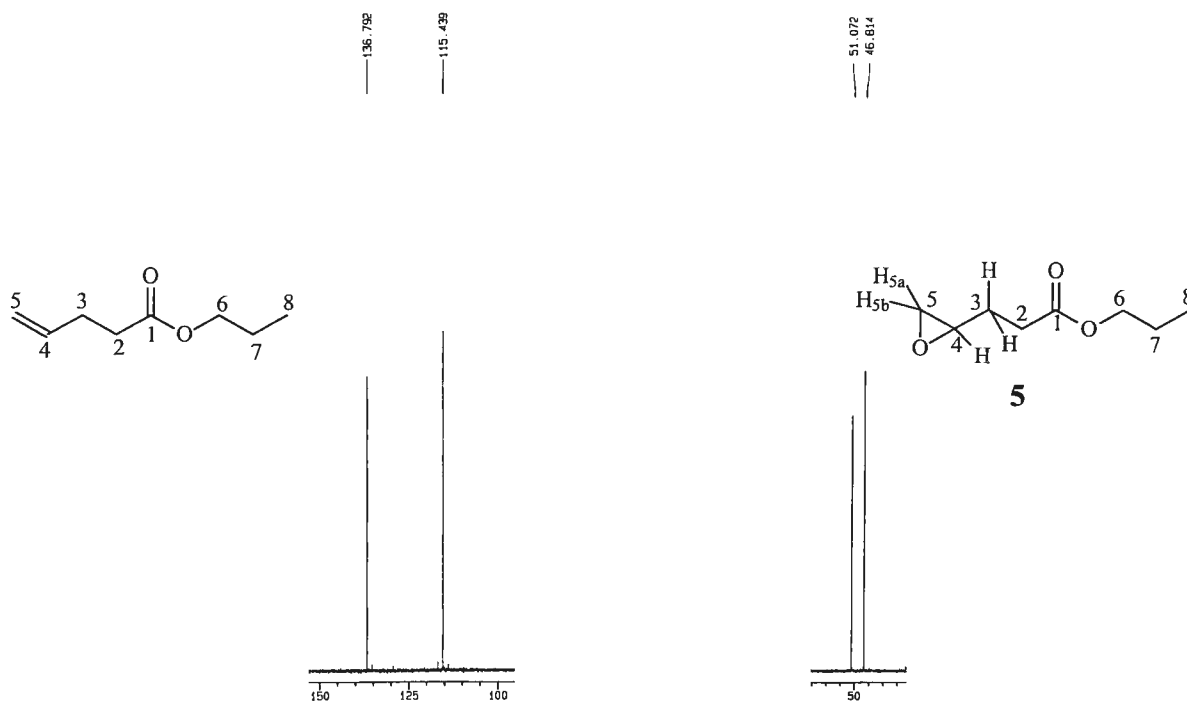
A formação do epóxido alterou bastante o ambiente químico dos hidrogênios ligados aos carbonos 2 e 3, sendo observado um deslocamento em torno de 0,50 ppm entre eles, fato que não se observou nos compostos **3** e **4**. O espectro de segunda ordem observado para  $\text{H}_2$  do composto **4** foi caracterizado no composto **5** como um tripleto em 2,39 ppm. Para  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$ , observou-se um multipletto em 1,70-1,47 ppm e 1,87-1,92 ppm.

Os hidrogênios ligados ao carbono 5 apresentaram deslocamentos químicos e acoplamentos diferentes devido às respectivas posições **cis** ( $H_{5b}$ ) e **trans** ( $H_{5a}$ ) em relação a  $H_4$ . Para  $H_{5b}$  e  $H_{5a}$  observou-se um duplo dubleto em 2,43 e 2,69 ppm respectivamente (Figura 8) e para  $H_4$ , observou-se um multiplete em 2,90-2,93 ppm.



**Figura 8** Espectro de RMN  $^1H$  de  $H_{5a}$  e  $H_{5b}$  do composto 5

Em comparação com o espectro de RMN  $^{13}C$  do seu precursor **4**, para  $C_4$  e  $C_5$  observaram-se picos em 51,07 e 46,81 ppm respectivamente, caracterizando o desaparecimento da dupla ligação ( $C_4 = 136,79$  ppm e  $C_5 = 115,44$  ppm) e formação do epóxido, conforme Figura 9.



**Figura 9** Espectros de RMN <sup>13</sup>C para C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub> para os compostos 4 e 5 nas região de 115,44 a 136,79 e 46,81 a 51,07 ppm respectivamente.

No espectro no infravermelho foi observado o aparecimento da banda de estiramento simétrica e assimétrica  $\nu_{C-O-C_{ass}}$  em  $1258\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{C-O-C_{sim}}$  em  $1180\text{ cm}^{-1}$ , característica dos epóxidos. As demais bandas permaneceram iguais às do precursor 4, conforme Figura 42.

## 2.3 Etapa 2: Preparação dos hidroxísteres racêmicos

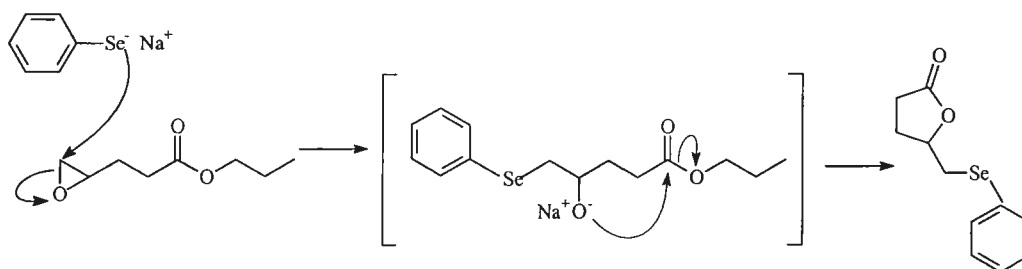
### 2.3.1 Introdução dos heteroátomos Se e Te

Para a abertura do epóxido, os nucleófilos selenolato de sódio e telurolato de sódio gerados *in situ* pela redução de disseleneto de difenila e ditelureto de defenila com boroidreto de sódio, respectivamente, foram adicionados ao composto 5, produzindo os compostos 4-hidroxi-5-fenilselenilpentenoato e 4-hidroxi-5-feniltelurilpentenoato de propila.

O acompanhamento da reação de substituição foi inicialmente feito por cromatografia gasosa. Após várias análises, conclui-se que 6a era ciclizado durante a análise por CG, produzindo a selenolactona 7a. Por este

motivo, o método de acompanhamento da reação por CG foi substituído por HPLC, permitindo desta forma a análise da reação.

Após definido um método analítico para o acompanhamento da reação, foi possível observar que o composto de interesse **6a** não era o produto principal formado na reação de substituição, sendo obtido como produto principal a fenilselenolactona racêmica **7a** gerada *in situ* pela reação de lactonização (Esquema 27). O produto principal obtido era indesejado, porém esse método apresentou-se como uma rota muito interessante para a síntese de fenilselenolactonas racêmicas. Entretanto, para a etapa de resolução cinética biocatalisada, era necessário que o produto principal formado nesta reação fosse o hidroxiésteres racêmicos **6a**.

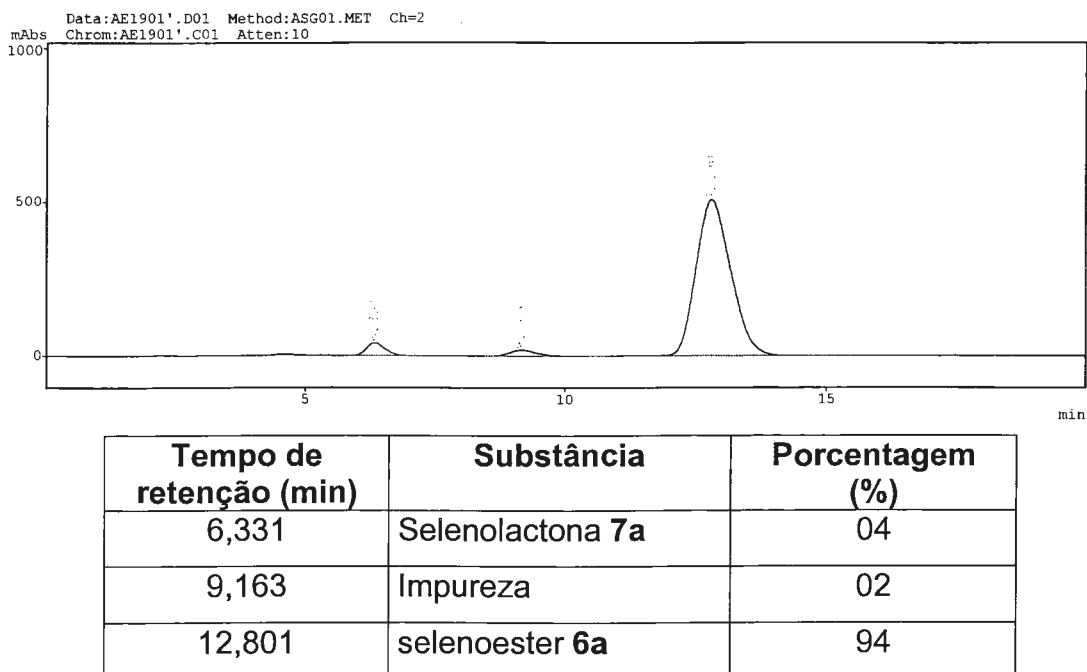


**Esquema 27** Mecanismo de formação da selenolactona **7a** durante a abertura do epóxido **5**.

Para contornar esse problema experimental, foram realizados diversos testes para se determinar os parâmetros ideais de tempo e temperatura da reação. A condição experimental encontrada que apresentou melhor resultado para a síntese do hidroxiéster racêmico foi efetuar a reação a  $-72\text{ }^{\circ}\text{C}$  (banho de etanol e gelo seco) com adição rápida do epóxido. O tempo de reação também influenciava na formação de produtos secundários. Desta forma, após a adição do epóxido, a reação era finalizada após 1 minuto de reação pela adição de solução aquosa 5% de carbonato de sódio. Esse procedimento reduziu drasticamente a formação de produtos secundários e conseqüentemente aumentou o rendimento da reação. A Figura 10 ilustra o cromatograma de HPLC dos produtos obtidos na abertura do anel epóxido nas condições otimizadas com a conversão de 86 % do



composto **5**. Essa taxa de conversão foi determinada através de uma análise por cromatografia gasosa da solução obtida após o término da reação, uma vez que o epóxido não pode ser detectado pelo detector de UV do HPLC.

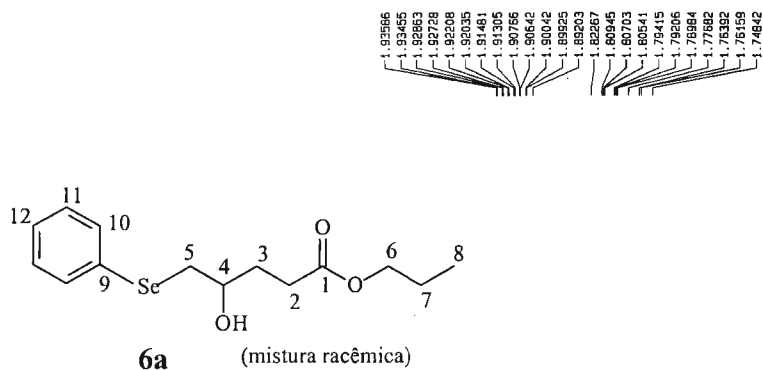


**Figura 10** Cromatograma de HPLC da mistura reacional.

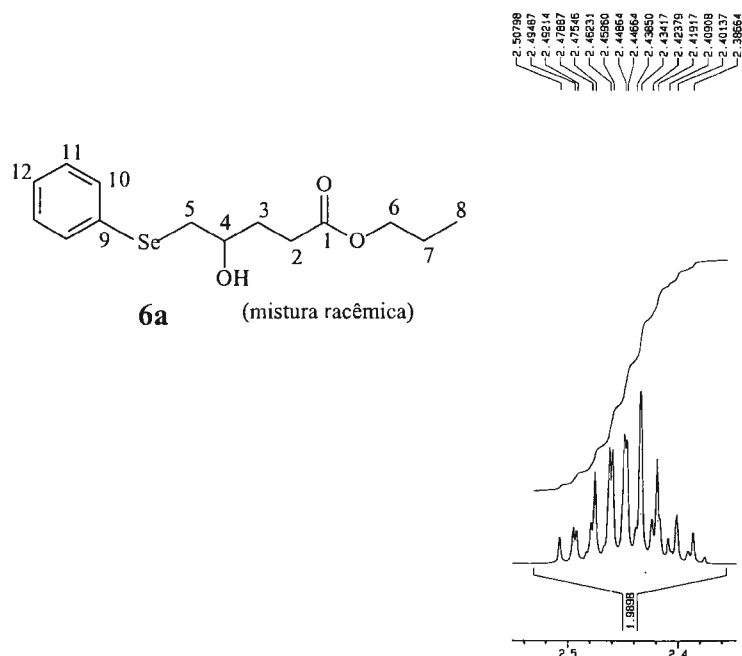
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** não apresentou diferenças entre os sinais referentes ao grupo propila ( $\text{H}_6 - \text{H}_8$  e  $\text{C}_6 - \text{C}_8$ ) em comparação com os espectros do seu precursor **5**. (Figuras 30,31,36 e 37)

Para os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$ , observou-se um multiplete em 1,75 – 1,82 e 1,89 – 1,94 ppm, respectivamente. Esses acoplamentos de segunda ordem ocorreram devido a acoplamentos geminais entre  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$  pela influência dos hidrogênios  $\text{H}_4$  do carbono estereogênico no carbono e demais acoplamentos com  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_4$  (Figura 11).

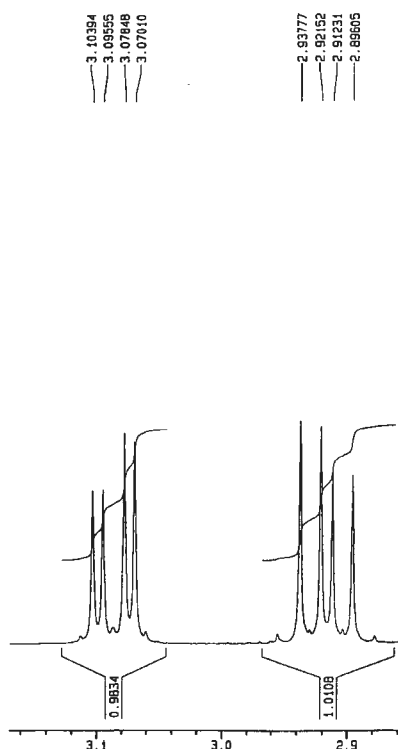
Para  $\text{H}_2$ , observou-se um multiplete em 2,39-2,51 ppm. Esses acoplamentos de segunda ordem ocorreram devido a acoplamentos geminais entre  $\text{H}_{2a}$  e  $\text{H}_{2b}$  e acoplamentos entre os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$ . (Figura 12). Para os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$ , observaram-se duplos dubletos em 2,91 e 3,08 ppm.  $\text{H}_4$ . (Figura 13)



**Figura 11** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$  do composto **6a** na região de 1,75 a 1,94 ppm.



**Figura 12** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_2$  do composto **6a** na região de 2,39 a 2,50 ppm.



**Figura 13** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$  do composto **6a** na região de 2,90 a 3,10 ppm.

Para  $\text{H}_4$ , observou-se também um multiplete em 3,69 – 3,73 ppm devido a acoplamentos com os hidrogênios diastereoméricos  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{3b}$ ,  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$ , (figura 18). Para os hidrogênios aromáticos  $\text{H}_{11}$  –  $\text{H}_{12}$  e  $\text{H}_{10}$ , observaram-se multipletos em 7,23-7,27 e 7,50 – 4,52 ppm, sendo essa separação dos sinais dos hidrogênios do anel característica do efeito de anisotropia diamagnética do anel aromático e pelo efeito indutivo causado pelo elemento Se, deslocando os hidrogênios ( $\text{H}_{10}$ ) mais próximos do heteroátomo para campo mais baixo.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **6a** foram observados deslocamentos químicos característicos dos hidrogênios do anel aromático em 127,24 ppm para os  $\text{C}_{11}$  –  $\text{C}_{13}$  e 129,16 ppm para o  $\text{C}_{10}$ .

No espectro de **5**,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$  apresentaram deslocamento em 66,01 e 51,07 ppm respectivamente, caracterizando os carbonos do anel epóxido. Com a abertura do anel epóxido com selenolato de sódio,  $\text{C}_4$  e  $\text{C}_5$  do composto **6a**

passaram a apresentar deslocamento químico em 69,28 e 36,65 ppm respectivamente. (Figura 37)

No espectro no infravermelho, foi observado o desaparecimento das bandas de estiramento simétrica e assimétrica  $\nu_{C-O-C_{ass}}$  em  $1258\text{ cm}^{-1}$  e  $\nu_{C-O-C_{sim}}$  em  $1180\text{ cm}^{-1}$ , característica dos epóxidos, e o aparecimento do grupo hidroxila em  $\nu_{OH}$  em  $3400\text{ cm}^{-1}$ . (Figura 43).

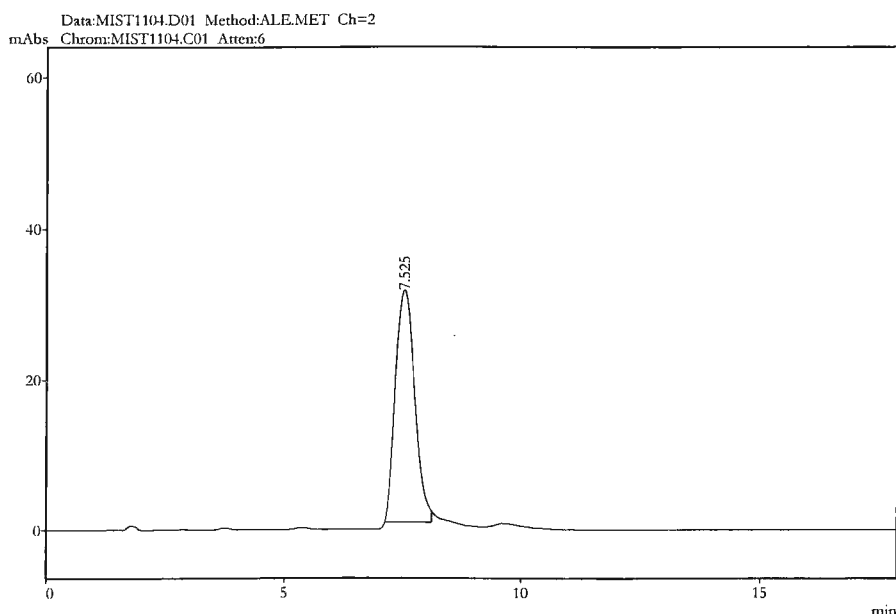
O método utilizado para introduzir a espécie organometálica contendo Te foi similar ao descrito para a espécie organometálica contendo Se. O nucleófilo teluroolato de sódio gerado *in situ* pela reação de redução de difenil ditelureto com boroidreto de sódio foi adicionado rapidamente sobre o composto **5** e imediatamente após 1 minuto, a reação foi finalizada com solução aquosa 5% de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

Foi observado que o composto **6b** era ainda mais instável comparado a seu equivalente com o heteroátomo de Se (**6a**), sofrendo a reação de lactonização *in situ* mais rapidamente, conforme mecanismo comentado anteriormente. O melhor resultado obtido apresentou o produto principal **6b** e as demais impurezas em uma proporção de 65 e 35% respectivamente, com a conversão de 75 % do epóxido **5**.

As impurezas (produtos secundários) eram de difícil separação e, para se obter o **6b** puro, foram realizadas várias tentativas de separação por cromatografia. O melhor resultado obtido foi através de dois processos de separação consecutivos, sendo o primeiro por cromatografia em coluna e o segundo por cromatografia em placa preparativa. Na primeira etapa de purificação cromatográfica, foram separados os compostos difenil ditelureto e o epóxido que não havia reagido. A segunda separação foi realizada por cromatografia em placa preparativa, sendo separados os compostos **6b** e **7b**.

O composto **6b** era muito instável em contato com o ar e solvente orgânico, sendo observado, após um período de exposição ao ar, a formação de precipitado branco, dificultando a manipulação e separação do substrato para reação enzimática. Para se minimizar essas perdas, após cada etapa de separação, o solvente era rapidamente retirado e o composto colocado sob atmosfera de  $\text{N}_2$ .

O procedimento de separação foi satisfatório, sendo obtido o composto **6b** puro para a etapa enzimática. A Figura 13 mostra o cromatograma por HPLC do composto **6b** após a purificação por cromatografia em coluna e placa preparativa.



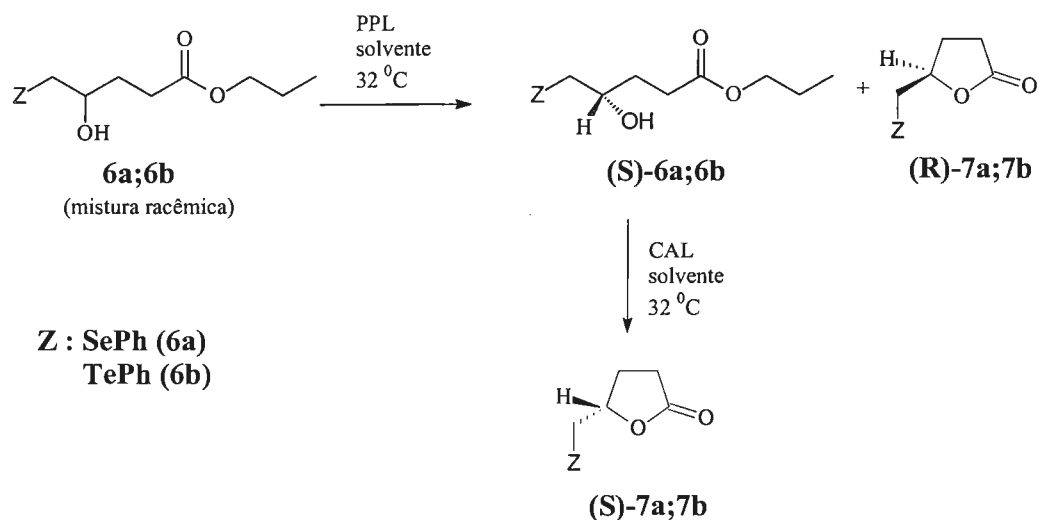
**Figura 14** Cromatograma de HPLC do composto **6b**

O composto **6b**, apresentou espectros de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e de UV semelhantes ao composto **6a**. Foram observadas pequenas diferenças nos deslocamentos químicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para os hidrogênios e carbonos do anel aromático e carbono adjacente ao heteroátomo Te. Entretanto todos os sinais do espectro apresentaram os mesmos acoplamentos observados nos espectros de **6a**.

#### 2.4. Etapa 3: Resolução cinética biocatalisada

Nesta etapa, os substratos racêmicos **6a** e **6b** sofreram reação de transesterificação biocatalisada por lipase (Esquema 28). As lipases disponíveis comercialmente são provenientes de fonte microbiana, vegetal e animal e podem ser encontradas imobilizadas, em solução ou como extrato cru. Cada lipase apresenta uma atividade diferente em contato com substratos não

naturais, sendo que a escolha da lipase mais ativa se faz por análise de resultados obtidos com substratos parecidos e de forma experimental. Foi utilizada a lipase PPL (Sigma-Aldrich) porque resultados preliminares obtidos em trabalho do grupo<sup>37</sup> apontou a PPL como a enzima mais seletiva entre quatro lipases testadas para a fenilselenolactona e fenilteluro lactona. (CA - *Candida antarctica*, MM - *Mucor miehei* e LPS- *Pseudomonas sp.*)



### Esquema 28 Enantiociclização dos intermediários **6a** e **6b**.

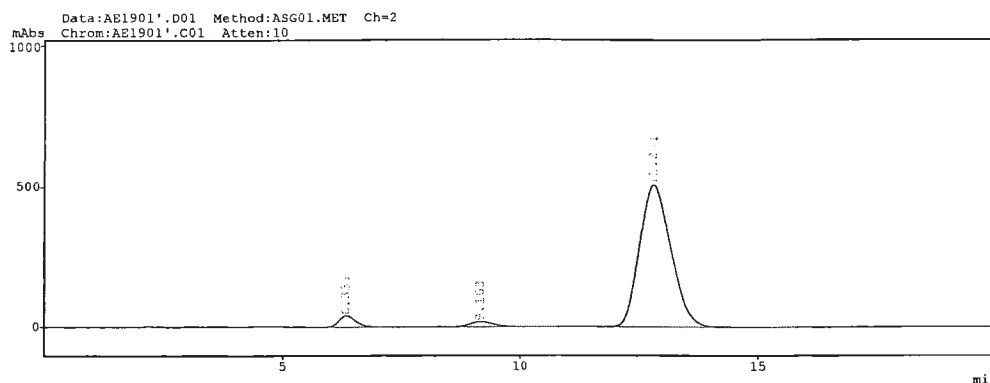
A PPL é uma lipase de fonte animal (pâncreas de porco) e é comercializada como um extrato cru que contém, além da PPL, outras enzimas como a quimiotripsina e colesterol esterase. A aplicação desta lipase foi bastante simples devido a insolubilidade do extrato em solvente orgânico, permitindo desta forma, separar a enzima do substrato e produto por filtração.

A prática experimental consistiu em misturar a lipase PPL aos compostos **6a** e **6b**, previamente dissolvidos em solvente orgânico anidro, e manter a agitação e temperatura (32 °C) constantes durante o período da reação.

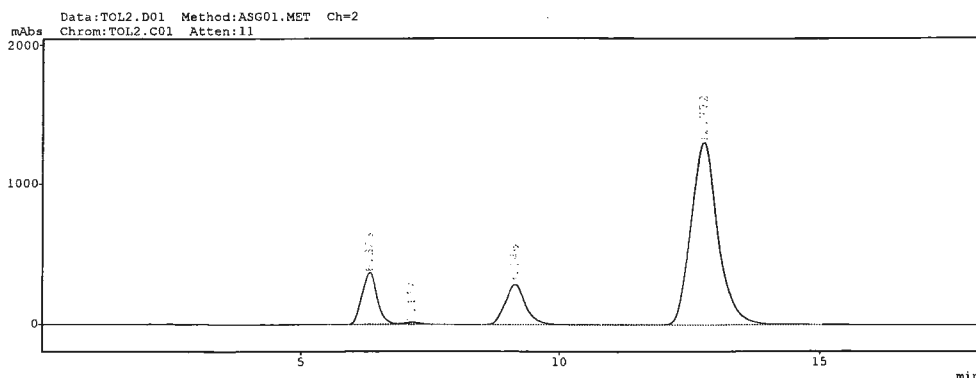
34. Missio, L.J.; "Síntese de Butirolactonas substituídas"; Tese de Doutorado; UFSCAR, São Carlos, 2000.

De acordo com a estratégia sintética, era esperado que uma das configurações (50% do substrato racêmico) **6a** e **6b** sofresse reação de transesterificação biocatalisada mais rapidamente que a outra, levando fenilselenolactona **7a** e a fenilteluro lactona **7b** em uma única configuração. O acompanhamento da reação foi por HPLC, sendo a reação finalizada pela retirada da enzima por filtração quando consumido 50% do substrato racêmico.

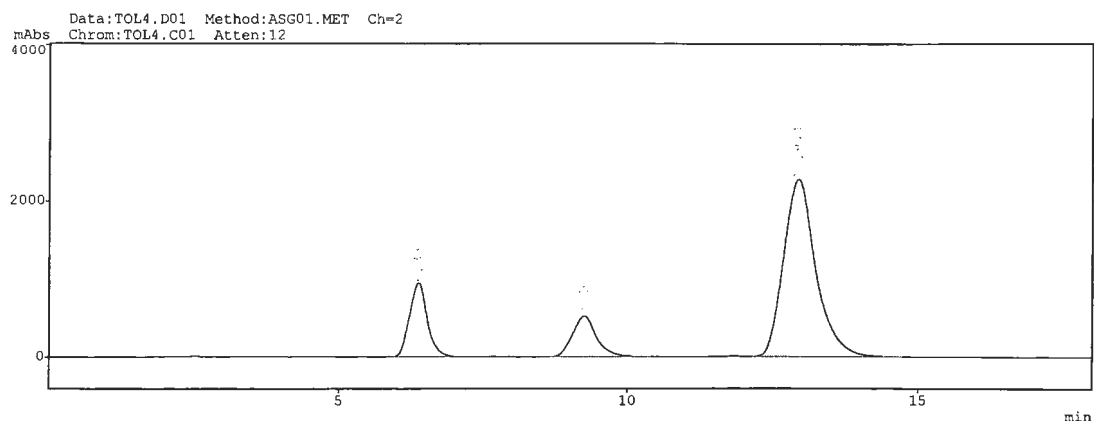
Esse procedimento experimental foi aplicado com o substrato **6a** usando os solventes anidros: éter e hexano; e para o substrato **6b**: éter, hexano e ciclohexano. A reação de transesterificação foi realizada em solventes com diferentes constantes dielétricas. É conhecido que a constante dielétrica dos solventes podem também influenciar na seletividade enzimática, possibilitando também um estudo sobre a influência dos solventes na reação desses substratos com a lipase PPL. Os cromatogramas de HPLC, representados nas Figuras entre 15 – 20 e 21 - 23 mostram o progresso da reação em função do tempo para os substratos **6a** em éter anidro e **6b** em hexano anidro, respectivamente.



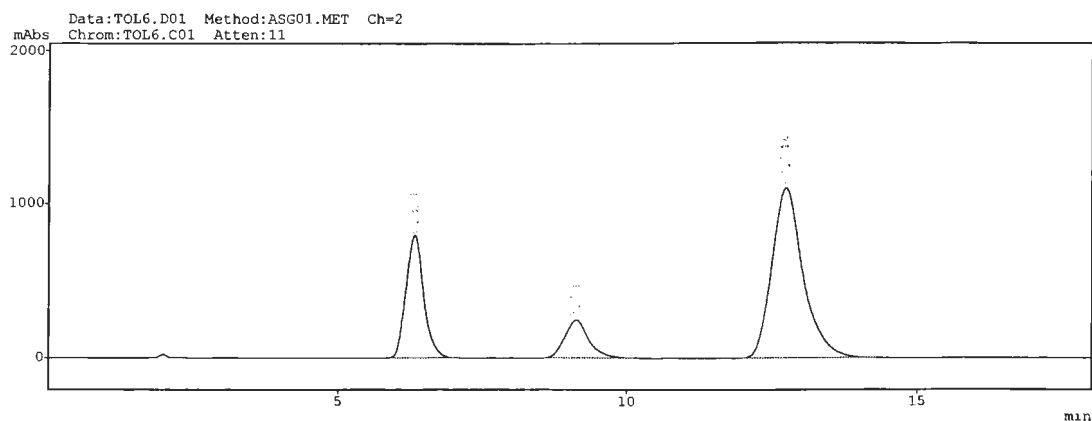
**Figura 15** Cromatograma de HPLC do precursor **6a**.



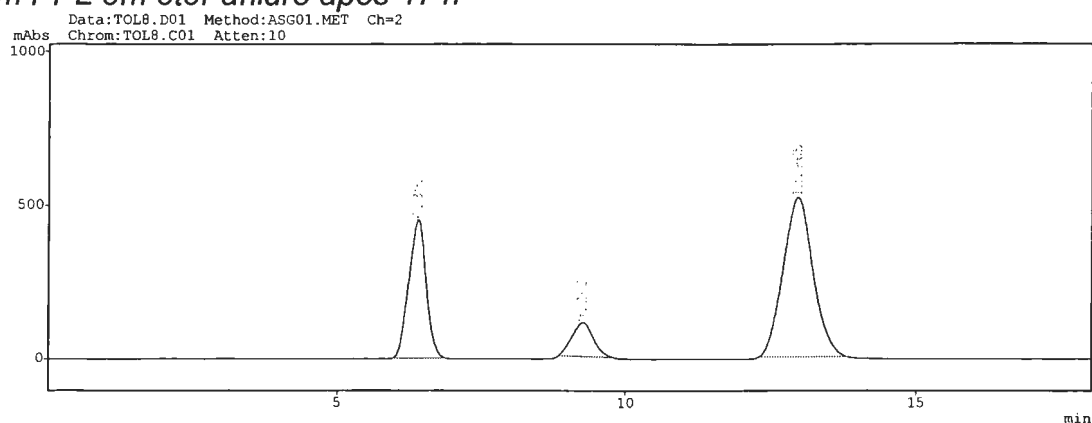
**Figura 16** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (**6a**) com PPL em éter anidro após 22 h



**Figura 17** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 28 h

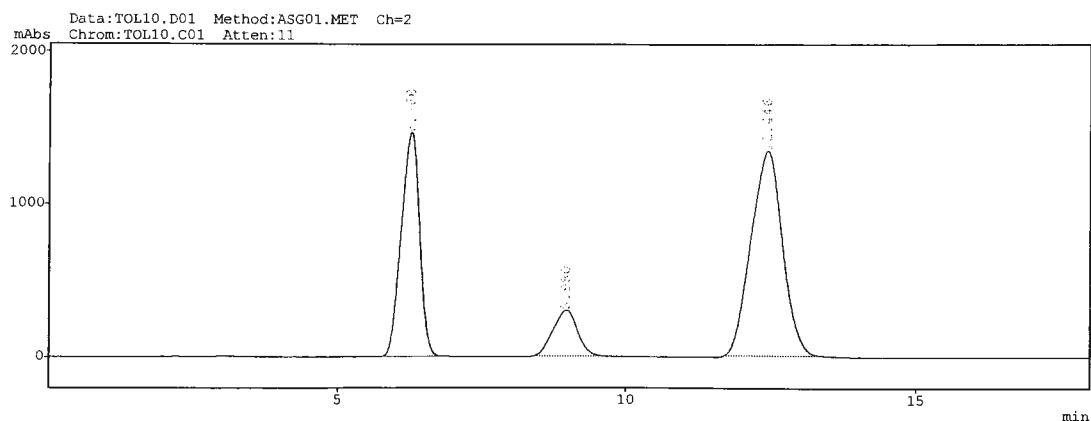


**Figura 18** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 47 h



**Figura 19** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 69 h

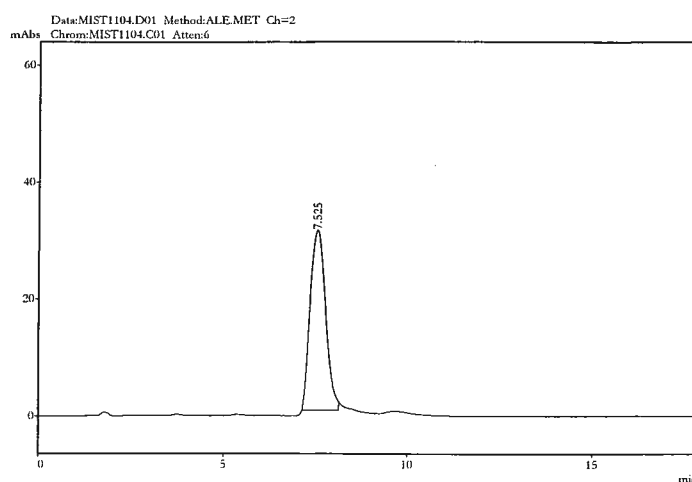




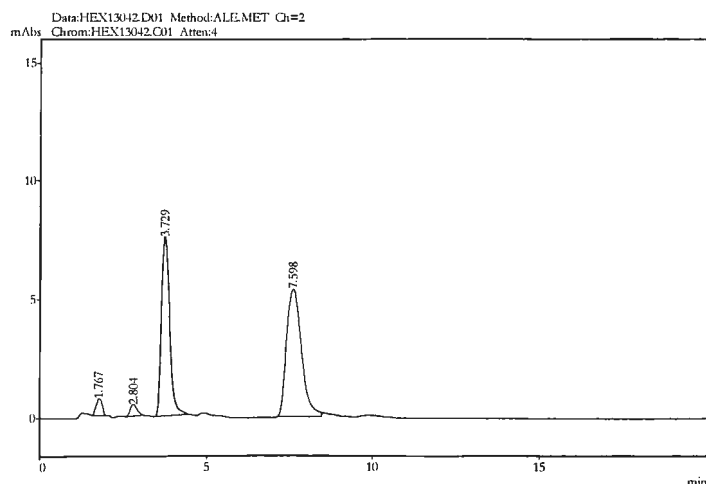
**Figura 20** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6a) com PPL em éter anidro após 75 h

**Tabela 1** Porcentagens entre o produto formado, substrato e impureza.

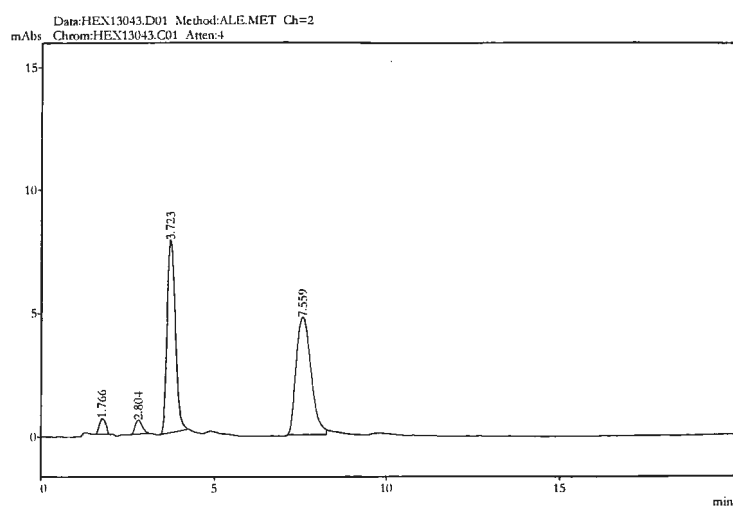
Tempo de reação (h)	Produto (7a) (%)	Substrato (6a) (%)	Impureza (%)
0	04	94	02
22	20	71	09
28	25	66	09
47	32	60	08
69	40	51	08
75	47	47	06



**Figura 21** Cromatograma de HPLC do precursor 6b .



**Figura 22** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6b) com PPL em hexano anidro após 21 h.



**Figura 23** Cromatograma de HPLC da reação de ciclização do substrato (6b) com PPL em hexano anidro após 23 h

**Tabela 2** Porcentagens entre o produto formado, substrato e impureza.

Tempo de reação (h)	Produto (7b) (%)	Substrato (6b) (%)	Impureza (%)
0	01	98	01
21	41	54	05
23	50	45	05

Os cromatogramas anteriormente mencionados ilustram como foi feito a acompanhamento da reação por HPLC. As reações com os diferentes solventes apresentaram tempos de reação diferentes, como mostra as Tabelas 3 e 4.

**Tabela 3** Tempo de reação para consumo de 50 % de **6a** catalisada por PPL para dois solventes anidros diferentes.

Solvente	Tempo (h)
Éter	75
Hexano	86

**Tabela 4** Tempo de reação para consumo de 50 % de **6b** catalisada por PPL para três solventes anidros diferentes.

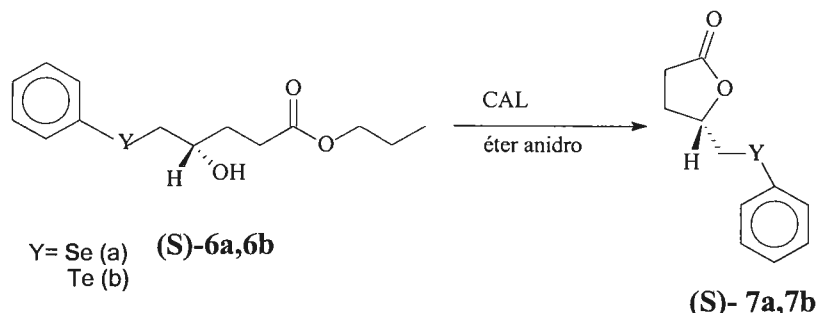
Solvente	Tempo (h)
Ciclohexano	12
Éter	21
Hexano	23

Essa grande diferença de velocidade nas reações de transesterificação biocatalisada entre os substratos **6a** e **6b**, ocorreu provavelmente devido a substituição do complexo enzimático PPL usado com o substrato **6a** por outro recentemente adquirido usado com **6b**. A PPL antiga havia sido adquirida há 4 anos atrás e provavelmente grande parte da enzima presente no complexo já havia denaturado, fato que provavelmente reduziu a sua atividade.

Após período descrito nas Tabelas 3 e 4, os compostos (**R**)-**7a** e (**S**)-**6a** e (**R**)-**7b** e (**S**)-**6b** presentes na solução filtrada, foram separados por cromatografia em placa preparativa.

Os hidróxiésteres (**S**)-**6a** e (**S**)-**6b** que não reagiram, após a separação por cromatografia, foram novamente submetidos a transesterificação biocatalisada pela ação da lipase CAL<sup>37</sup> (lipase da *candida antartica*) em condições semelhantes às descritas nas reações com PPL, produzindo os compostos (**S**)-**7a** e (**S**)-**7b** (Esquema 29). Optou-se em utilizar a enzima

porque a ciclização em meio ácido não ocorreu com os hidroxíésteres (**S**)-**6a** e (**S**)-**6b**. Outra vantagem do uso da enzima foi a facilidade de separação da enzima e do produto formado, sendo que a enzima CAL imobilizada foi separada da fenilselenolactona e da feniltelulolactona por filtração em papel.



### Esquema 29 Enantiociclização para obtenção da (*S*)-hidroxíesteres.

O composto **7a** foi analisado por RMN  $^1\text{H}$  e apresentou acoplamentos semelhantes aos hidrogênios do anel aromático em relação ao seu precursor **6a** (Figura 49).

Para os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$  observaram-se multipletos em 2,38 - 2,45 e 1,92 - 2,00 ppm, respectivamente. Esses espectros de segunda ordem ocorreram devido a acoplamentos geminais entre  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$  pela influência do centro estereogênico presente no carbono 4 e demais acoplamentos com  $\text{H}_2$  e  $\text{H}_4$  (Figura 29).

Para  $\text{H}_2$  observou-se um multipletto em 2,48-2,61 ppm. Esses espectros de segunda ordem ocorreram também devido a acoplamentos geminais entre  $\text{H}_{2a}$  e  $\text{H}_{2b}$  e acoplamentos entre os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$ . (Figura 24) Para os hidrogênios diastereotópicos  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$ , observaram-se duplos dubletos em 3,29 e 3,00 ppm, respectivamente. Esses hidrogênios são diastereotópicos devido a influência do centro estereogênico do composto, apresentando desta forma, acoplamentos entre os hidrogênios geminais e  $\text{H}_4$ , de acordo com a Figura 25.

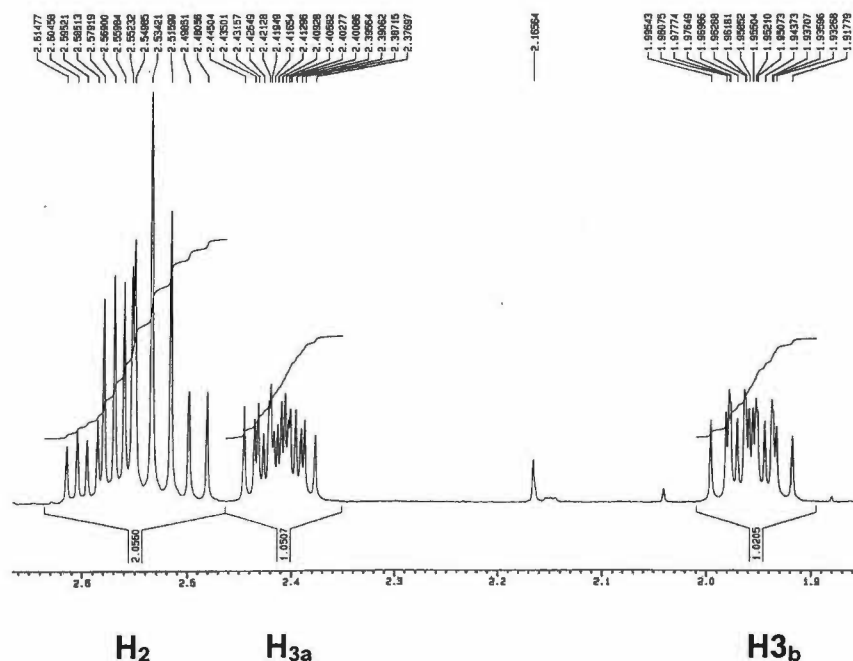


Figura 24 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{3a}$  e  $\text{H}_{3b}$  do composto 7a na região de 1,92 a 2,61 ppm.

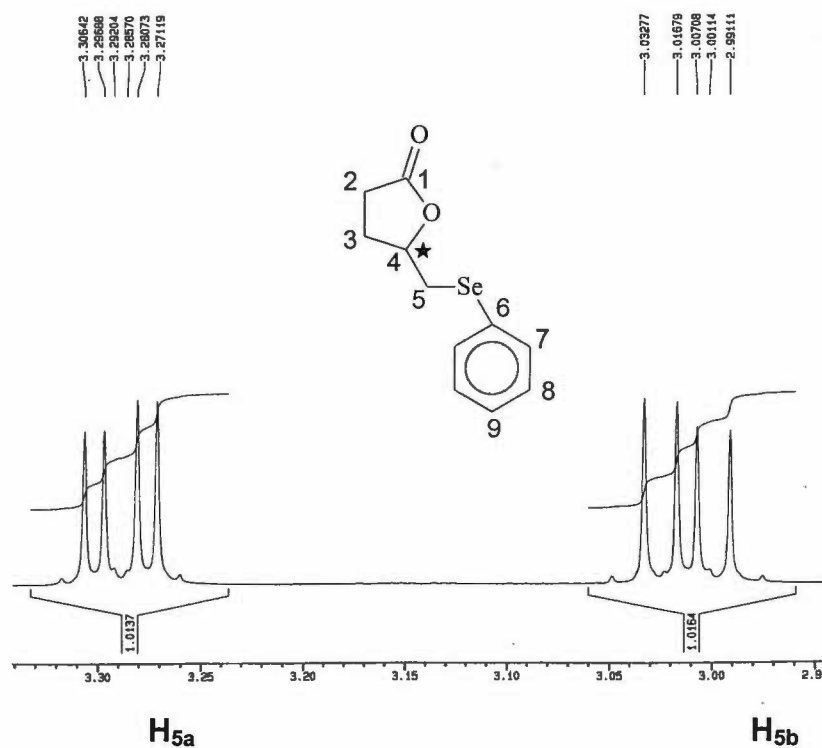


Figura 25 Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de  $\text{H}_{5a}$  e  $\text{H}_{5b}$  do composto 7a na região de 2,99 a 3,29 ppm.

Para H<sub>4</sub>, observou-se também um multiplete em 4,63 – 4,68 ppm devido a acoplamentos com os hidrogênios diastereoméricos H<sub>3a</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5a</sub> e H<sub>5b</sub>.

O espectro de RMN <sup>13</sup>C do composto **7a** apresentou sinais semelhantes ao espectro do seu precursor **6a**, exceto para os carbonos do grupo propila (C<sub>6</sub> a C<sub>8</sub>), eliminado pela reação de hidrólise biocatalisada.

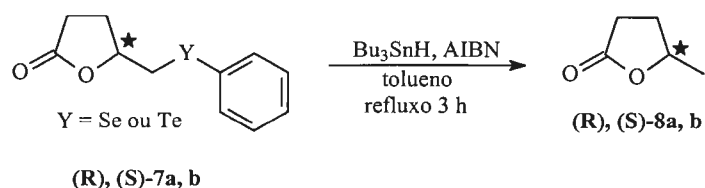
No espectro no infravermelho, foi observado o desaparecimento da banda de estiramento do grupo hidroxila em  $\nu_{OH}$  3400 cm<sup>-1</sup>, caracterizando o álcool secundário.

O composto **7b** apresentou também características analíticas muito parecidas com as do seu equivalente com o heteroátomo de Se, sendo apenas diferenciados por pequenos desvios nos deslocamentos químicos e constantes de acoplamento no espectro de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C no anel aromático e carbono adjacente ao elemento Te.

## 2.5. Determinação do ee

Após a resolução cinética biocatalisada, a próxima etapa foi medir os ees obtidos. Os ees podem ser medidos por cromatografia gasosa ou por cromatografia líquida utilizando colunas quirais ou por RMN utilizando reagentes de deslocamento.

Foram muitas as tentativas feitas para medir o excesso enantiomérico das feniltelulolactonas **7a** e feniltelulolactonas **7b** por cromatografia gasosa quiral; entretanto não houve separação dos picos dos enantiômeros. Para contornar esse problema, os grupos organometálicos PhSe e PhTe foram eliminados, produzindo desta forma a  $\delta$ -valerolactona **8**. Como descrito na introdução, os compostos organometálicos de Se e Te podem ser convertidos em hidrocarbonetos pelo método de redução eliminativa radicalar. Desta forma, a fenilselenolactona e feniltelulolactona reagiram com Bu<sub>3</sub>SnH, eliminando os grupos volumosos e pesados que impediam a separação dos picos dos enantiômeros na coluna quiral. O produto formado apresentou-se mais favorável para a análise por cromatográfica quiral (Esquema 30).



**Esquema 30** *Eliminação redutiva para obtenção da  $\gamma$ -valero lactona.*

Os produtos das eliminações redutivas das fenilselenolactonas e fenilteluroolactonas sintetizadas na presença de diferentes solventes foram analisadas por CG utilizando-se uma coluna quiral de 30 m, com filme (0,25  $\mu\text{m}$ ) de  $\beta$  dextrina da marca Supelco. A partir da integração da área dos picos dos enantiômeros separados na coluna, foram feitos os cálculos de ee utilizando a Equação 1.

**Equação 1** *Cálculo do ee das áreas dos picos obtidos no cromatograma.*

$$\text{ee (\%)} = [\text{A(R)} - \text{A(S)}] / [\text{A(R)} + \text{A(S)}] \times 100$$

A  $\gamma$ -valerolactona (**8**) obtida pela eliminação redutiva radicalar apresenta grupos prioritários, de acordo com regra de nomenclatura (regra de Cahn, Ingold e Prelog), diferentes do precursor fenilselenolactona e fenilteluroolactona. Desta forma, a eliminação redutiva da (R)-fenilselenolactona produz a (S)- $\gamma$ -valerolactona.

Os valores dos ees obtidos para as valerolactonas devem estar diretamente relacionados com os ees dos seus precursores, pois a função lactona não sofre racemização ou qualquer outra mudança de configuração. Uma forma interessante para demonstrar que a reação radicalar não afeta a configuração da função lactona seria determinar os ees da fenilselenolactona e fenilteluroolactona por RMN de  $^{77}\text{Se}$  e  $^{125}\text{Te}$  utilizando reagentes de deslocamento quirais. Para o experimento de RMN de  $^{77}\text{Se}$  e  $^{125}\text{Te}$  utilizam-se soluções de referência externa, normalmente soluções 1,0 M de disseleneto de difenila e ditelureto de difenila em  $\text{CDCl}_3$ , respectivamente<sup>35 e 36</sup>.

35. Duddeck, H; Wagner; BiellaB, A, P; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **29**, 248, 1991

36. Duddeck, BiellaB, A, P; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **32**, 303, 1994

Foi realizado um experimento com feniltelulolactona racêmica utilizando o reagentes de deslocamento (S)-(+)-2,2,2-trifluoro-1-(9-antril)etanol. A amostra de ditelureto de difenila foi diluída em  $\text{CDCl}_3$  e colocada em um tubo de ressonância com um capilar selado com solução 1,0 M de ditelureto de difenila e 0,5 equivalentes (mol/mol) do reagente de deslocamento em um RMN de 500 MHz. O ditelureto de difenila apresentou deslocamento químico em 420,48 ppm e a feniltelulolactona em 365,39 ppm. Era esperado que os picos de cada enantiômero da fenilselenolactona racêmica se separassem, porém só foi observado um singlete. Provavelmente não ocorreu separação dos picos porque foi usada uma pequena quantidade de reagente de deslocamento.(Figura 26)

As fenilselenolactonas e feniltelulolactonas resolvidas pela PPL receberam nomenclatura "R" de forma aleatória, pois não foi determinada a sua real configuração. O objetivo era realizar uma síntese estereosseletiva da (R)-valerolactona<sup>37</sup> e da (S)-valerolactona de acordo com técnicas descritas na literatura e posteriormente determinar os ees das valerolactonas provenientes das eliminações redutivas.

As Tabelas 5 e 6 mostram respectivamente os valores dos ee das feniltelulolactonas e fenilselenolactonas obtidas por resolução cinética biocatalisada. Os cromatogramas quirais das  $\gamma$ -valerolactonas obtidos a partir das telulolactonas estão ilustrados na Tabela 7.

**Tabela 5** *Relação dos excessos enantioméricos das telulolactonas resolvidas*

Solvente	(R)-telulolactona [(R)-7b] ee (%)	(R)-telulolactona [(S)-7b] ee (%)
ciclohexano	58	44
Hexano	43	49
Éter	51	47

**Tabela 6** *Relação dos excessos enantioméricos das selenolactonas resolvidas*

Solvente	(R)-selenolactona [(R)-7a] ee (%)	(S)-selenolactona [(S)-7a] ee (%)
Hexano	67	52
Éter	76	45

37. (a) Mori, K; *Tetrahedron*; **31**, 3011, 1975; (b) Ho, P. T.; *Synthesis*, 462, 1983.



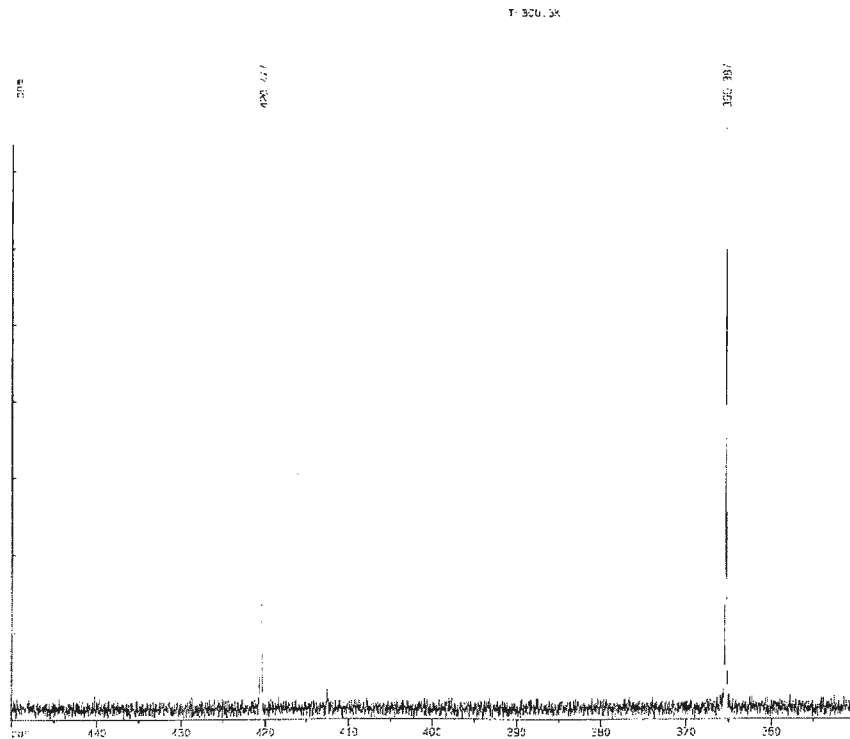
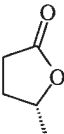
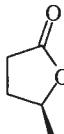
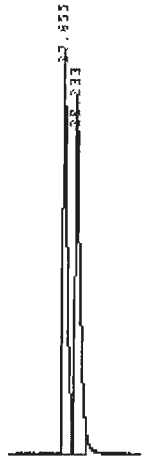
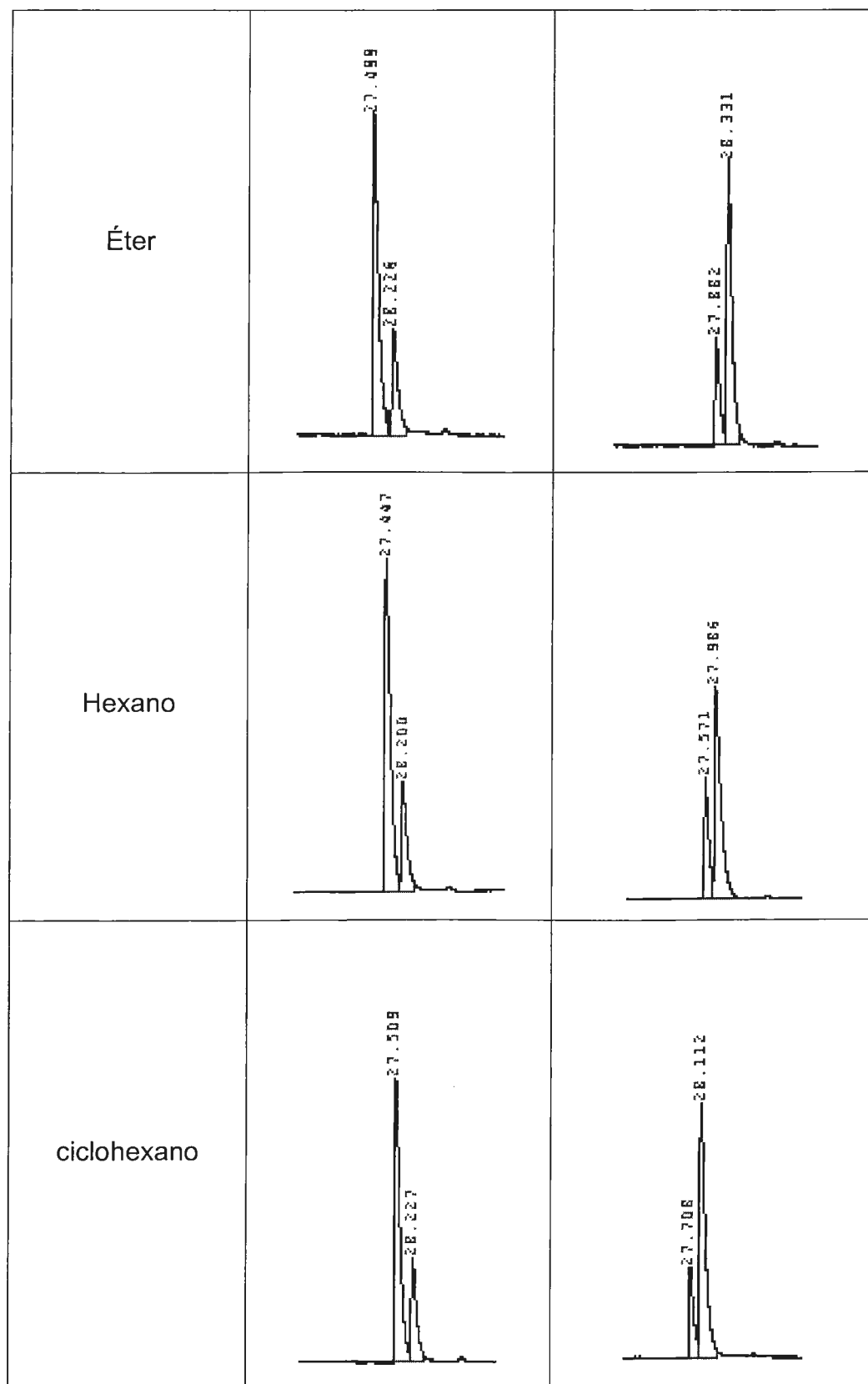


Figura 26 Espectro de RMN de  $^{125}\text{Te}$  da feniltelulolactona.

Tabela 7 Cromatogramas da valerolactona obtidos por cromatografia gasosa com coluna quiral a partir das (R) e (S)-telulolactonas

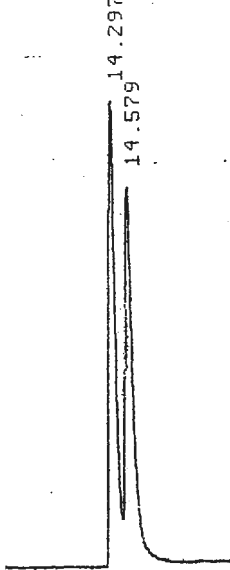
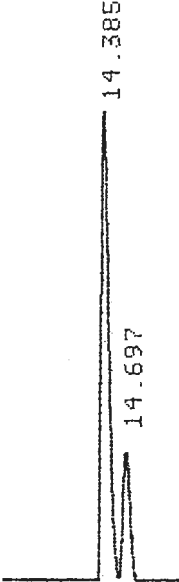
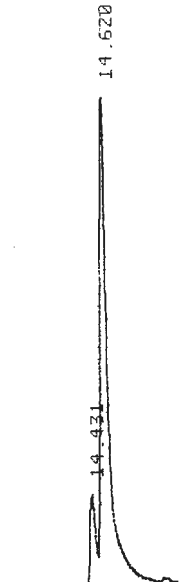
Solventes	R-valerolactona	S-valerolactona
Mistura racêmica	 (R)	 (S)
		

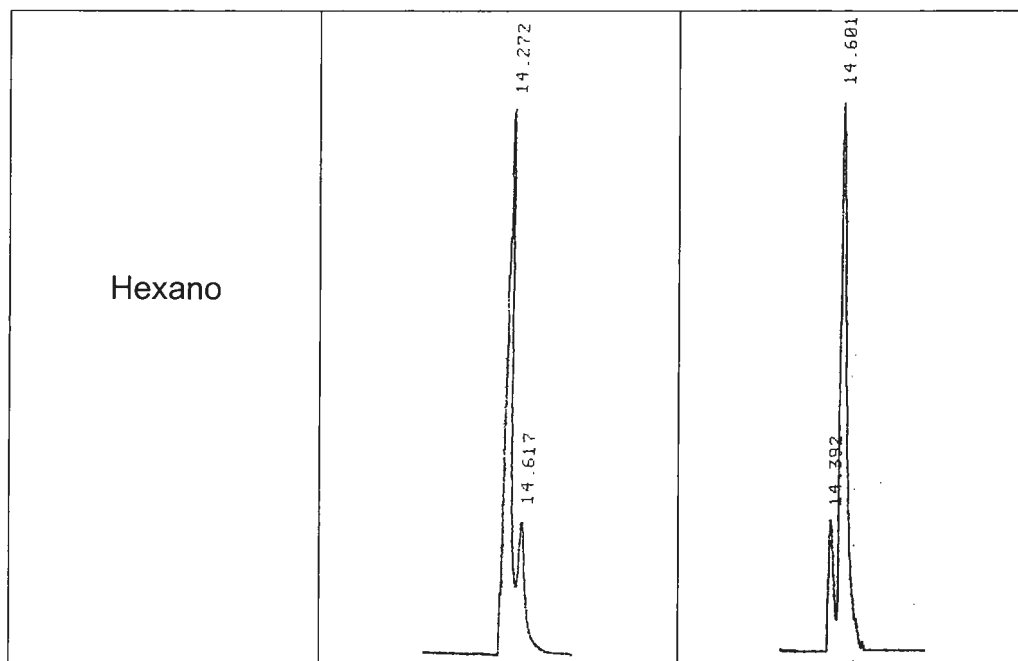


A Tabela 8 mostra os cromatogramas das  $\delta$ -valerolactonas obtidas das fenilselenolactonas. Os cromatogramas desta análise, embora analisados com

a mesma coluna, apresentaram tempos de retenção diferentes dos cromatogramas mostrados na Tabela 7. Ambos os cromatogramas correspondem as mesmas substâncias, porém as amostras foram analisadas em cromatógrafo gasoso e condições cromatográficas diferentes.

**Tabela 8** Cromatogramas da valerolactona obtidos por cromatografia gasosa com coluna quiral a partir das (R) e(S)-selenolactonas

Solventes	R-valerolactona	S-valerolactona
Mistura racêmica		
Éter		



Entre os resultados obtidos na resolução das fenilselenolactonas, os melhores ee de (**R**) e (**S**)-**7a** foram respectivamente, 76 % em éter e 52 % em hexano. Para as feniltelulolactonas, os melhores ee de (**R**) e (**S**)-**7b** foram de 58 % em ciclohexano e 49 % em hexano.

Os resultados obtidos demonstram a viabilidade desta metodologia na síntese enantiosseletiva de fenilselenolactonas e feniltelulolactonas, porém os resultados precisam ser otimizados.

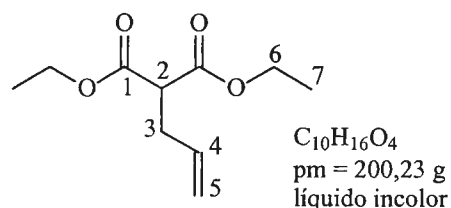
Os organosselenetos se mostraram mais seletivos do que os respectivos organoteluretos, embora se esperasse que a enzima PPL utilizada na resolução dos organoteluretos proporcionasse uma maior seletividade por ser nova. Provavelmente, o maior volume do substrato contendo o heteroátomo de Te dificultou uma boa interação com o sítio ativo da enzima e consequentemente reduziu a seletividade da reação biocatalisada.

Também ficou evidenciado que os solventes interferem na seletividade na resolução desses substratos racêmicos. O solvente n-hexano proporcionou a menor seletividade na resolução dos dois substratos para a produção da (**R**)-telulolactona e (**R**)-selenolactona; entretanto, produziu os melhores resultados para a (**S**)-telulactona e (**S**)-selenolactona.

# PARTE EXPERIMENTAL

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

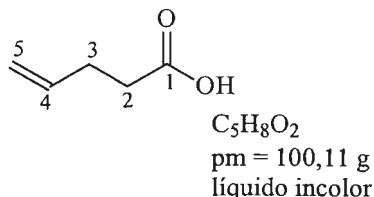
#### 3.1 Síntese do composto 2-ailmalonato de dietila (2).



Em um balão de duas bocas de 2000 mL provido de agitação magnética, condensador de refluxo e funil de adição de líquido, foram adicionados 500 mL de etanol seco e pequenos pedaços de sódio metálico (8,00 g; 350 mmol). Após todo o sódio ter sido consumido, o malonato de dietila (56,06g; 350 mmol) foi adicionado lentamente (30 minutos) a temperatura ambiente. Em seguida foi adicionado lentamente (30 minutos) brometo de alila (46,58g; 385 mmol) e a mistura foi aquecida mantendo-se refluxo por 16 horas. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada e posteriormente filtrada em funil de Büchner. O solvente foi eliminado por rotaevaporação e o bruto reacional extraído em (3x 100 mL) acetato de etila. O produto (2) foi destilado sob pressão reduzida (12 mmHg; 110 °C). Rendimento: 45,55 g (65%).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 1,27 (t,  $J = 7,12$  Hz, 6 H,  $H_7$ ); 2,65 (qq,  $J_{H_3-H_2} = 7,60$  Hz,  $J_{H_3-H_4} = 6,80$  Hz,  $J_{H_3-H_{5a}} = 1,53$  Hz,  $J_{H_3-H_{5b}} = 1,15$ , 2H,  $H_3$ ); 3,42 (t,  $J_{H_3-H_2} = 7,57$  Hz, 1 H,  $H_2$ ); 4,15 – 4,25 (m, 2 H,  $H_6$ ), 5,06 (dq,  $J_{H_{5b}-H_4} = 10,20$  Hz,  $J_{H_{5a}-H_{5b}} = 3,01$  Hz,  $J_{H_3-H_{5b}} = 1,15$  Hz, 1 H,  $H_{5b}$ ); 5,12 (dq,  $J_{H_{5a}-H_4} = 17,08$  Hz,  $J_{H_{5a}-H_{5b}} = 3,01$  Hz,  $J_{H_3-H_{5a}} = 1,53$  Hz, 1H,  $H_{5a}$ ); 5,78 (qt,  $J_{H_{5a}-H_4} = 17,08$  Hz,  $J_{H_{5b}-H_4} = 10,20$  Hz,  $J_{H_3-H_4} = 6,80$  Hz, 1H,  $H_4$ ). **RMN  $^{13}C$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 14,01 ( $C_7$ ); 32,85 ( $C_3$ ); 51,72 ( $C_2$ ); 61,41 ( $C_6$ ); 117,51 ( $C_5$ ); 134,14 ( $C_4$ ); 168,95 ( $C_1$ ). **IV (filme):**  $\nu_{C=O}$  1737  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C=C}$  1643  $cm^{-1}$ .

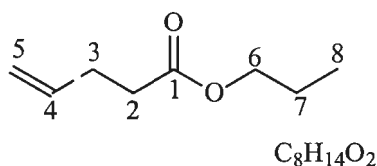
### 3.2 Síntese do ácido 4-pentenóico(3).



Em um balão de duas bocas de 250 mL, provido de um condensador de refluxo e funil de adição de líquido, foi dissolvido NaOH (25,09 g; 627,3 mmol) em 50 mL de água e em seguida o 2-alilmalonato de dietila (**2**) (49,26 g; 246,01 mmol) foi adicionado lentamente (45 minutos) sobre a solução alcalina. A mistura foi aquecida mantendo-se refluxo por 4 horas. O etanol formado na hidrólise básica foi eliminado por rotaevaporação. A mistura reacional foi resfriada a 0 °C.e acidificada com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado até pH 3. O ácido 2-alilmalônico formado foi extraído em acetato de etila (3x150 mL) e seco com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi eliminado por rotaevaporação obtendo-se o ácido 2-alilmalônico cristalizado. O ácido formado foi aquecido a 178 °C, sendo descarboxilado e em seguida destilado. Rendimento: 21,22g (86%).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 2,39 (qq, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub></sub> = 7,70 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 6,36 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>5a</sub></sub> = 1,60 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>5b</sub></sub> = 1,30, 2H, H<sub>3</sub>); 2,47 (td, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>2</sub></sub> = 7,70, J<sub>H<sub>4</sub>-H<sub>2</sub></sub> = 4,60 Hz, 1 H, H<sub>2</sub>); 5,03 (dq, J<sub>H<sub>5b</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 10,26 Hz, J<sub>H<sub>5a</sub>-H<sub>5b</sub></sub> = 3,01 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>5b</sub></sub> = 1,30 Hz, 1 H, H<sub>5b</sub>); 5,08 (dq, J<sub>H<sub>5a</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 17,15 Hz, J<sub>H<sub>5a</sub>-H<sub>5b</sub></sub> = 3,01 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>5a</sub></sub> = 1,60 Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 5,84 (qt, J<sub>H<sub>5a</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 17,15 Hz, J<sub>H<sub>5b</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 10,26 Hz, J<sub>H<sub>3</sub>-H<sub>4</sub></sub> = 6,36 Hz, 1H, H<sub>4</sub>). **RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 28,52 (C<sub>3</sub>); 33,36 (C<sub>2</sub>); 115,76 (C<sub>5</sub>); 136,32 (C<sub>4</sub>); 179,45 (C<sub>1</sub>); **IV (filme)**: ν C=O 1711 cm<sup>-1</sup>; ν C-O 1285 cm<sup>-1</sup>; δ OH 1422; ν C=C 1644 cm<sup>-1</sup>.

### 3.3 Síntese do composto 4-pentenoato de propila (4)

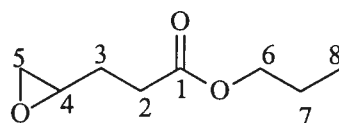


Em um balão de duas bocas de 250 mL, provido de agitação magnética, condensador de refluxo conectado a um lavador de gás e um funil de adição de líquido, foi adicionado o cloreto de tionila (49,97 g; 420,06 mmol) e em seguida, lentamente (4 minutos), o ácido 4-pentenóico (**3**) (33,04 g; 329,64 mmol). Após a adição do composto **3**, deixou-se reagir por 60 minutos.

Em um outro balão de duas bocas de 250 mL, também provido de condensador de refluxo, funil de adição de líquido e agitação magnética, foi adicionado n-propanol (23,44g; 390,02 mmol) em um banho de gelo. O cloreto de ácido formado na etapa anterior foi adicionado lentamente (45 minutos) sobre o n-propanol. Após a adição do cloreto de ácido, o banho de gelo foi retirado e deixou-se reagir a temperatura ambiente por 60 minutos. A mistura foi lavada com solução 5% de bicarbonato de sódio (3x 15 mL) e com água (3x 15 mL). O produto foi destilado a 143 °C. Rendimento: 35,36 g (76%).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** : δ (ppm) 0,94 (t, J = 7,42 Hz, 3 H, **H<sub>8</sub>**); 1,65 (se, J = 7,36 Hz, 2H, **H<sub>7</sub>**); 2,36-2,43 (m, 4 H, **H<sub>2</sub>** e **H<sub>3</sub>**), 4,04 (t, J = 6,72 Hz, 2 H, **H<sub>6</sub>**); 4,99 – 5,02 (m, 1H, **H<sub>5b</sub>**); 5,03 (m, 1H, **H<sub>5a</sub>**); 5,79-5,87 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**); **RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**: δ (ppm) 10,40 (**C<sub>8</sub>**);22,05 (**C<sub>7</sub>**); 28,97 (**C<sub>3</sub>**); 33,65 (**C<sub>2</sub>**); 66,01 (**C<sub>6</sub>**); 115,44 (**C<sub>5</sub>**); 136,79 (**C<sub>4</sub>**); 173,16 (**C<sub>1</sub>**); **IV (filme)**:  $\nu_{\text{C=O}}$  1738  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{C=C}}$  1642  $\text{cm}^{-1}$ .

### 3.4 Síntese do composto 4-oxipentanoato de propila (**5**).



$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$   
pm = 158,19 g  
líquido incolor

Em um balão provido de agitação magnética e funil de adição de líquido, o ácido 3-cloroperbenzóico (7,00 g; 40,6 mmol) foi dissolvido em 50

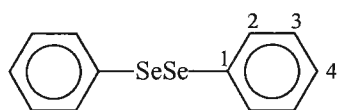


mL de diclorometano seco. Em seguida o 4-pentenoato de proprila (**4**) (4,00 g; 28,13 mmol), também dissolvido em 50 mL de diclorometano, foi adicionado lentamente (30 minutos) sobre a solução de 3-cloroperbenzóico a 0 °C.

A mistura permaneceu sob agitação por 17 horas a temperatura ambiente. Após esse período, a mistura foi lavada com solução 10% de bicarbonato de sódio (4 x 15 mL) e seca em sulfato de magnésio anidro. O solvente foi eliminado por rotaevaporação e o produto (**5**) destilado a pressão reduzida (100 °C; 6 mmHg). Rendimento: 3,40 g (77 %).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 0,87 (t, J = 7,45 Hz, 3 H, **H<sub>8</sub>**); 1,58 (se, J = 7,37 Hz, 2H, **H<sub>7</sub>**); 1,70 – 1,74 (m, 1 H, **H<sub>3b</sub>**); 1,87 – 1,92 (m, 1 H, **H<sub>3a</sub>**); 2,39 (t, J = 7,87 Hz, 2 H, **H<sub>2</sub>**); 2,43 – 2,44 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 4,96 Hz, J<sub>5b-4</sub> = 2,68 Hz, 1H, **H<sub>5b</sub>**); 2,68 – 2,70 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 4,90 Hz, J<sub>5a-4</sub> = 4,10 Hz, 1H, **H<sub>5a</sub>**); 2,90 – 2,93 (m, 1H, **H<sub>4</sub>**); 3,98 (t, J = 6,72 Hz, 2 H, **H<sub>6</sub>**); **RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 10,17 (**C<sub>8</sub>**); 21,88 (**C<sub>7</sub>**); 27,53 (**C<sub>3</sub>**); 30,27 (**C<sub>2</sub>**); 46,81 (**C<sub>5</sub>**); 51,07 (**C<sub>4</sub>**); 66,01 (**C<sub>6</sub>**); 173,16 (**C<sub>1</sub>**); **IV (filme):** ν C=O 1730 cm<sup>-1</sup>; ν C-O-C ass 1258 cm<sup>-1</sup>; ν C-O-C sim 1180 cm<sup>-1</sup>; **CG-MS 70 eV [m/z (% rel)]:** (M<sup>+</sup> 158); 99 (PB); 71 (77); 55 (49).

### 3.5 Síntese do composto disseleneto de difenila.



C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Se<sub>2</sub>  
 pm = 315,27 g  
 sólido amarelado

Em um balão de três bocas de 3000 mL, provido de agitação mecânica, funil de adição de líquido e condensador de refluxo, foi adicionado magnésio (6,75 g; 280 mmol) e alguns cristais de iodo em 200 mL de éter etílico anidro.

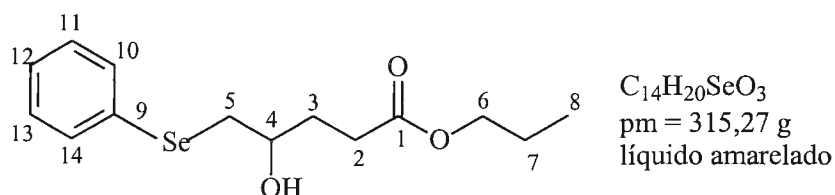
Em seguida foi adicionada uma grande quantidade do bromobenzeno (7,5 g; 40 mmol) ao magnésio. Após o consumo do bromobenzeno, observado pela mudança da coloração da mistura, foi iniciada a adição lenta

de bromobenzeno (33 g; 210 mmol) dissolvido em 50 mL de éter anidro, sendo a velocidade de adição controlada pelo refluxo do éter.

Após consumo do magnésio, foi adicionado selênio em pó (20 g; 250 mmol) em pequenas quantidades durante um período de 60 minutos. Ao término da adição, a mistura reacional permaneceu sob agitação por um período de 120 minutos e foi finalizada com adição lenta de solução saturada de cloreto de amônio até a neutralização.

O intermediário formado permaneceu exposto ao ar por 15 horas, sendo o disseleneto de difenila formado extraído com acetato de etila (4 x 100 mL) e seco com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi eliminado por rotaevaporação e o produto recristalizado em hexano. Rendimento: 32,54g (41%).

### 3.6 Preparação do composto 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila (6a).

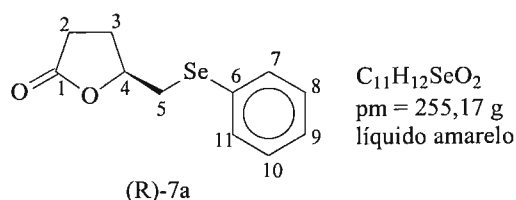


Em um balão de duas bocas de 250 mL, provido de agitação magnética e sob atmosfera de  $N_2$ , disseleneto de difenila (1,72g; 5,5 mmol) foi dissolvido em etanol absoluto (30mL). Foi adicionado a solução pequenas quantidades (0,3g) de boroidreto de sódio até a solução permanecer levemente amarelada, formando selenolato de sódio *in situ*.

Foi adicionado rapidamente o epóxido **5** (1,58g; 10 mmol) ao selenolato em solução alcoólica e deixou-se reagir por 1 minuto em um banho de gelo seco em etanol. O composto **6a** foi extraído em acetato de etila (150 mL), lavado com solução 10% de  $NaCO_3$  (3 x 20 mL) e separado em coluna cromatográfica. Rendimento: 1,78 g (57 %).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 0,81 (t, J = 7,45 Hz, 3 H, H<sub>8</sub>); 1,61 (se, J = 7,37 Hz, 2H, H<sub>7</sub>); 1,75 – 1,82 (m, 1 H, H<sub>3b</sub>); 1,89 – 1,94 (m, 1 H, H<sub>3a</sub>); 2,39 – 2,51 (m, 2 H, H<sub>2</sub>); 2,90 – 2,94 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 12,73 Hz, J<sub>5b-4</sub> = 8,13 Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3,07 – 3,10 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 12,73 Hz, J<sub>5a-4</sub> = 4,19 Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 3,69 – 3,73 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 4,00 (t, J = 6,72 Hz, 2 H, H<sub>6</sub>); 7,23 – 7,27 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> e H<sub>13</sub>); 7,50 – 7,52 (m, 2H, H<sub>10</sub> e H<sub>14</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 10,29 (C<sub>8</sub>); 21,88 (C<sub>7</sub>); 30,71 (C<sub>3</sub>); 31,39 (C<sub>2</sub>); 36,65 (C<sub>4</sub>); 66,09 (C<sub>6</sub>); 69,28 (C<sub>5</sub>); 127,24 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> e C<sub>13</sub>); 129,16 (C<sub>10</sub> e C<sub>14</sub>); 132,91 (C<sub>9</sub>); 173,74 (C<sub>1</sub>); **IV (filme):** ν C=O 1730 cm<sup>-1</sup>; ν C-O-C ass 1258 cm<sup>-1</sup>; ν C-O-C sim 1180 cm<sup>-1</sup>

### 3.7 Resolução cinética do composto (S)-fenilselenolactona. [(S)-7a] e (R)-fenilselenolactona [(R)-7a].



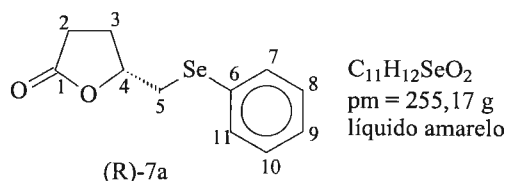
Em um erlenmeyer de 250 mL, foi dissolvido 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila (**6a**) (1,00 g; 3,20 mmol) em éter seco (50 mL). Em seguida foi adicionado o complexo enzimático PPL [2,00 g – 1:2 (M/M)] e deixou-se reagir por um período de 75 horas sob agitação a 32 °C.

Ao término das 75 horas, a mistura foi filtrada sendo obtida uma solução contendo os compostos (**R**)-**7a** e (**S**)-**6a**. O solvente foi eliminado por rotaevaporação e os dois compostos separados por cromatografia em coluna. (R)-fenilselenolactona [(**R**)-**7a**]: Rendimento: 0,28 g (35 %); (S)-4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila - [(**S**)-**6a**]. Rendimento: 0,38 g

**Tabela 9** Rendimento obtido na resolução do (**R**)-**7a**.

Solvente	Massa do substrato (g)	Massa de ( <b>S</b> )- <b>7a</b> (g)	Rendimento (%)	Tempo de reação (h)
Éter	1,00	0,28	35	75
Hexano*	0,96	0,24	31	86

\*O procedimento experimental descrito anteriormente foi realizado de forma semelhante para o hexano, respeitando-se a mesma proporção de acordo com a massa do substrato.



O composto (**S**)-6a (0,38 g; 1,21 mmol) obtido na etapa anterior de separação foi dissolvido em éter seco (20 mL) e em seguida foi adicionado a lipase CAL [0,38 g -.1:1 (M/M)] Deixou-se reagir 12 horas sob agitação a 32 °C. Após esse período, a lipase foi filtrada e o solvente eliminado por rotaevaporação, sendo obtido o composto (**R**)-7a. Rendimento: 0,29 g (72 %).

**Tabela 10** Rendimento obtido na resolução do (**S**)-7a.

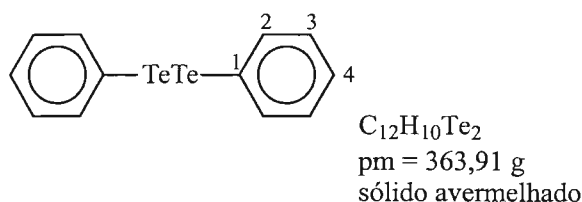
Solvente	Massa de ( <b>S</b> )-6a (g)	Massa de ( <b>S</b> )-7a (g)	Rendimento (%)
Éter	0,38	0,29	72
Hexano*	0,33	0,27	69

\*O procedimento experimental descrito anteriormente foi realizado de forma semelhante para o hexano, respeitando-se a mesma proporção de acordo com a massa do substrato.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 1,92 – 2,00 (m, 1 H, H<sub>3b</sub>); 2,38 – 2,45 (m, 1 H, H<sub>3a</sub>); 2,48 – 2,61 (m, 2 H, H<sub>2</sub>); 2,99 – 3,02 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 12,84 Hz, J<sub>5b-4</sub> = 7,99 Hz, 1H, H<sub>5b</sub>); 3,27 – 3,30 (dd, J<sub>5a-5b</sub> = 12,84 Hz, J<sub>5a-4</sub> = 4,77 Hz, 1H, H<sub>5a</sub>); 4,63 – 4,68 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7,23 – 7,27 (m, 3H, H<sub>11</sub>, H<sub>12</sub> e H<sub>13</sub>); 7,50 – 7,52 (m, 2H, H<sub>10</sub> e H<sub>14</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 30,71 (C<sub>3</sub>); 31,39 (C<sub>2</sub>); 36,65 (C<sub>4</sub>); 69,28 (C<sub>5</sub>); 127,24 (C<sub>11</sub>, C<sub>12</sub> e C<sub>13</sub>); 129,16 (C<sub>10</sub> e C<sub>14</sub>);

132,91 ( $C_9$ ); 173,74 ( $C_1$ ); IV (filme) :  $\nu_{C=O}$  1730  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C-O-C}$  ass 1258  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C-O-C}$  sim 1180  $cm^{-1}$ .

### 3.8 Síntese do composto ditelureto de difenila.

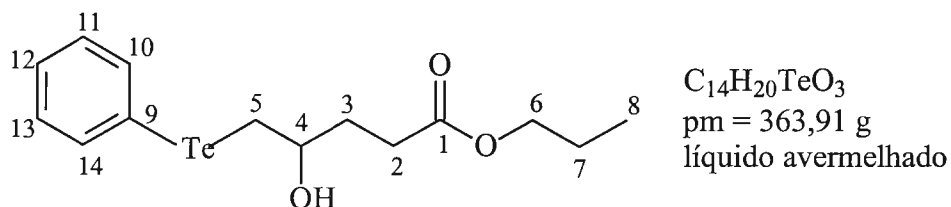


Em um balão de três bocas de 3000 mL, provido de agitação mecânica, funil de adição e condensador de refluxo, foi adicionado magnésio (15,5 g; 550 mmol) e alguns cristais de iodo em 500 mL de THF anidro.

Em seguida foi adicionada bromobenzeno (13 g; 80 mmol) ao magnésio. Após consumo do bromobenzeno, observado pela mudança da coloração, foi iniciada a adição do bromobenzeno restante (65,5g ; 420 mmol) diluído em 100 mL de THF, sendo a velocidade de adição controlada pelo refluxo do THF.

Após consumo do magnésio, foi adicionado telúrio (66 g; 500 mmol) e a mistura resfriada a 0 °C. Posteriormente foi borbulhado 5 L de O<sub>2</sub> durante um período de 1 hora. Após etapa de oxidação, o banho de gelo foi retirado e deixou-se sob agitação vigorosa por 1,5 horas. A mistura reacional foi colocada em um béquer e permaneceu por 12 horas exposta ao ar. Após esse período foi neutralizada com solução saturada de cloreto de amônio. O ditelureto de difenila sintetizado foi extraído com acetato de etila (300 mL), lavado com solução 10% de NaCl (3 X 50 mL), e recristalizado em etanol 95 %. Rendimento: 12,47g (13 %).

### 3.9 Preparação do composto 4-hidroxi-5-feniltelurilpentanoato de propila.

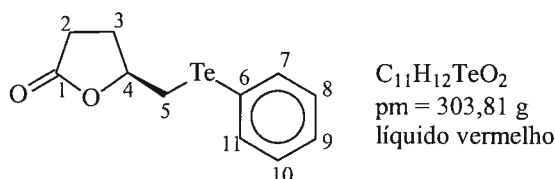


Em um balão de duas bocas de 250 mL, provido de agitação magnética e sob atmosfera de  $N_2$ , ditelureto de difenila (1,82g; 5,0 mmol) foi dissolvido em etanol absoluto (25 mL). Foi adicionada a solução pequenas quantidades (0,3g) de boroidreto de sódio até a solução permanecer levemente alaranjada, formando telurolato de sódio *in situ*.

Foi adicionado rapidamente o epóxido **5** (1,90g; 12 mmol) ao telurolato em solução alcoólica e deixou-se reagir por 1 minutos em um banho de gelo seco em etanol. O composto **7a** foi extraído com acetato de etila (150 mL), lavado com solução 10% de  $NaCO_3$  (3 x 20 mL), separado em coluna cromatográfica e purificada em placa preparativa. Rendimento: 1,71 g (47 %).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 0,81 (t,  $J = 7,45$  Hz, 3 H,  $H_8$ ); 1,61 (se,  $J = 7,37$  Hz, 2H,  $H_7$ ); 1,75 – 1,82 (m, 1 H,  $H_{3b}$ ); 1,89 – 1,94 (m, 1 H,  $H_{3a}$ ); 2,39 – 2,51 (m, 2 H,  $H_2$ ); 2,90 – 2,94 (dd,  $J_{5a-5b} = 12,73$  Hz,  $J_{5b-4} = 8,13$  Hz, 1H,  $H_{5b}$ ); 3,07 – 3,10 (dd,  $J_{5a-5b} = 12,73$  Hz,  $J_{5a-4} = 4,19$  Hz, 1H,  $H_{5a}$ ); 3,69 – 3,73 (m, 1H,  $H_4$ ); 4,00 (t,  $J = 6,72$  Hz, 2 H,  $H_6$ ); 7,23 – 7,27 (m, 3H,  $H_{11}$ ,  $H_{12}$  e  $H_{13}$ ); 7,50 – 7,52 (m, 2H,  $H_{10}$  e  $H_{14}$ ); **RMN  $^{13}C$  (300 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) 10,29 ( $C_8$ ); 21,88 ( $C_7$ ); 30,71 ( $C_3$ ); 31,39 ( $C_2$ ); 36,65 ( $C_4$ ); 66,09 ( $C_6$ ); 69,28 ( $C_5$ ); 127,24 ( $C_{11}$ ,  $C_{12}$  e  $C_{13}$ ); 129,16 ( $C_{10}$  e  $C_{14}$ ); 132,91 ( $C_9$ ); 173,74 ( $C_1$ ); **IV (filme):**  $\nu_{C=O}$  1730  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C-O-C_{ass}}$  1258  $cm^{-1}$ ;  $\nu_{C-O-C_{sim}}$  1180  $cm^{-1}$

### 3.10 Resolução cinética do composto (S)-fenilterulolactona. [(S)-7b] e (R)-fenilterulolactona [(R)-7b].



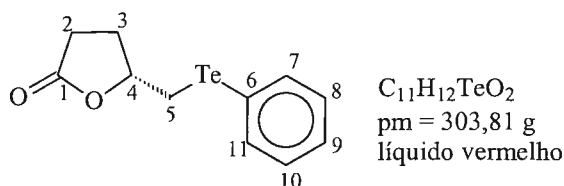
Em um erlenmeyer de 250 mL, foi dissolvido o composto 4-hidroxi-5-feniltelurilpentanoato de propila (**6b**) (0,72 g; 1,98 mmol ) em éter seco (36 mL). Em seguida foi adicionado o complexo enzimático cru PPL [2,26 g – 1:3 (M/M)] e deixou-se reagir por 21 horas sob agitação a 32 °C.

Ao término deste período, a mistura foi filtrada sendo obtida uma solução contendo os compostos (R)-7b e (S)-6b. O solvente foi eliminado por rotaevaporação e os dois compostos separados por cromatografia em placa preparativa. (R)-feniltelulolactona – [(R)-7b]:rendimento 0,19g (53 %); (R)-4-hidroxi-5-feniltelurilpentanoato de propila [(S)-6b]: rendimento 0,22 g (54 %)

**Tabela 11** *Rendimento obtido na resolução do (R)-7b.*

Solvente	Massa do substrato (g)	Massa de (R)-7b (g)	Rendimento (%)	Tempo de reação (h)
Éter	0,72	0,19	31	23
Hexano*	0,66	0,12	22	21
Ciclohexano*	0,39	0,10	32	12

\*O procedimento experimental descrito anteriormente foi realizado de forma semelhante para cada um dos solventes, respeitando-se as mesmas proporções de acordo com as massas dos substratos.



O composto (**S**)- **6b** (0,22 g; 0,60 mmol) obtido na etapa anterior de separação foi dissolvido em um erlenmeyer de 250 mL com éter anidro (11 mL) e a seguir foi adicionado a enzima CAL [0,43 g –1:2 (M/M)]. Deixou-se reagir por um período de 12 horas sob agitação a 32 °C. Após esse período, a lipase foi separada por filtração e o solvente eliminado por rotaevaporação, sendo obtido (**R**)-**7b**. Rendimento 0,16g (89 %).

**Tabela 12** Rendimento obtido na resolução do (**S**)-**7b**.

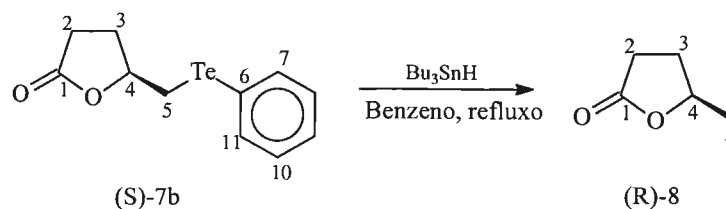
solvente	Massa de ( <b>S</b> )- <b>6b</b> (g)	Massa de ( <b>S</b> )- <b>7b</b> (g)	Rendimento (%)
Éter	0,22	0,16	89
Hexano*	0,11	0,08	87
Ciclohexano*	0,14	0,11	92

\*O procedimento experimental descrito anteriormente foi realizado de forma semelhante para cada um dos solventes, respeitando-se as mesmas proporções de acordo com as massas dos substratos.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 1,92 – 2,00 (m, 1 H, **H**<sub>3b</sub>); 2,38 – 2,45 (m, 1 H, **H**<sub>3a</sub>); 2,48 – 2,61 (m, 2 H, **H**<sub>2</sub>); 2,99 – 3,02 (dd,  $J_{5a-5b} = 12,84$  Hz,  $J_{5b-4} = 7,99$  Hz, 1H, **H**<sub>5b</sub>); 3,27 – 3,30 (dd,  $J_{5a-5b} = 12,84$  Hz,  $J_{5a-4} = 4,77$  Hz, 1H, **H**<sub>5a</sub>); 4,63 – 4,68 (m, 1H, **H**<sub>4</sub>); 7,23 – 7,27 (m, 3H, **H**<sub>11</sub>, **H**<sub>12 e **H**<sub>13</sub>); 7,50 – 7,52 (m, 2H, **H**<sub>10 e **H**<sub>14</sub>); **RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) 30,71 (**C**<sub>3</sub>); 31,39 (**C**<sub>2</sub>); 36,65 (**C**<sub>4</sub>); 69,28 (**C**<sub>5</sub>); 127,24 (**C**<sub>11</sub>, **C**<sub>12 e **C**<sub>13</sub>); 129,16 (**C**<sub>10 e **C**<sub>14</sub>); 132,91 (**C**<sub>9</sub>); 173,74 (**C**<sub>1</sub>); IV (filme) :  $\nu_{C=O}$  1730 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C-O-C}$  ass 1258 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{C-O-C}$  sim 1180 cm<sup>-1</sup>.</sub></sub></sub></sub>



### 3.11 Reação de clivagem das (R) e (S)-seleno. e terulolactona.



Em um balão de 2 bocas de 50 mL, provido de agitação magnética, condensador de refluxo e sob atmosfera de N<sub>2</sub>, foi adicionada o composto (**S**)-7b (21,6 mg; 0,07 mmol), Bu<sub>3</sub>SnH (58,21 mg; 0,20 mmol) e AIBN (49,3 mg; 0,20 mmol) em 10 mL de tolueno seco. A mistura foi colocada em banho de óleo a 120 °C e deixou-se reagir por 2,5 h. Em seguida a mistura foi injetada no CG com coluna quiral Beta Dextrina 120<sup>TM</sup> (30m, 0,25mm, 0,25 μm filem fino Supelco) e mediu-se o ee da valerolactona obtida (**8**).

Esse mesmo procedimento experimental foi aplicado para todas as seleno e telurolactona preparadas, respeitando as mesmas proporções entre os reagentes.

# REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

#### 4. BIBLIOGRAFIA

1. Jones, J. B; *Tetrahedron*, **42**, 3351, **1986**.
2. Loughen, W. A.; *Bior. Tech*, **74**, 49, **2000**.
3. Faber, K.; "Biotransformations in Organic Chemistry"; 3<sup>a</sup> Ed.; Berlim, Springer Press, 1997
4. Wong, C; Whitesides, G.M.;"Enzymes in Synthetic Organic Chemistry" 12, London, Pergamon Press, 1995
5. Roche Molecular Biochemicals, Industrial Biochemicals; "Biocatalysts for Industry; 2000
6. Chen; C; Sih C.J.; *Angew. Chem . Int. Ed. Engl.*; **28**, 695, **1989**.
7. Koskinen, A M. P.; Klibanov, A M; "Enzymatic Reactions in Organic Media'; 1<sup>a</sup> Ed.; New York; Chapman & Hall Press, 1996
8. Lundell, K.; Raijola,T.;Kanerva, L.; *Enzyme Microb. Technol*, **22**, 86, **1998**.
9. Ohtani, K.;Nakatsukasa, H; Kamezawa,M; Tachibana,H; Naoshima,Y.; *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic*; **4**. 53, **1998**.
- 10.Vanderdeen, H; et al; *J. Amer. Chem. Soc*, **118**, 3801, **1996**.
- 11.Enzelberger, M M; Bornscheuer, U T; Gatfield, I; Schmid, R D; *J. Biotechnology*; **56**, 129, **1997**.
- 12.Shioji, K.; Matsuo,A; Okuma, K.; Nakamura, K; Ohno, A.; *Tetrahedron Lett*, **41**, 8799, **2000**.
- 13.Sharma, A.; Chattopadhyay, S.; *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic*; **10**. 531, **2000**.
- 14.Roberts, S M; Turner, N J.; *J. Biotechnol*; **22**; 227; **1992**
- 15.Kijima, T.; Moriya, T.; Kondoh, E.; Izumi, T; *Tetrahedron Lett*, **41**, 2125, **2000**.
- 16.Adam,W; Groer, P.; Saha-Moller, G. R.;Sharma, *Tetrahedron Assymm*, **11**, 2239, **2000**.
- 17.Itoh, T; Takagi, Y; Tsukube, H.; *J. Mol. Catalysis B: Enzymatic*; **3**. 259, **1997**.
- 18.Wirth, T.; *Tetrahedron*, **1**, 55, **1999**.

19. Back, G. T.; Dyck, P. B.; *Chem. Commun.*, 2567, **1996**.
20. Wirth, T., *Liebigs Ann*, 2189, **1997**.
21. Moura Campos, M; Petragnani, N; *Tetrahedron Lett.*, 11; **1959**
22. Comasseto J.V, Petragnani, N., *Synth. Commun.*, **13**, 889, **1983**
23. Haller, S. W.; Irgolic.; *J. Organometal Chem.*; **38**, 97, **1972**.
24. Petragnani, "Tellurium in Organic Synthesis", Academic Press, London, 1994
25. Back, T. G.; " Organoselenium Chemistry" Oxford University Press, Oxford, 1999.
26. Clive, D.L.J., et al; *J Am. Chem. Soc.*, **102:13**, 4438, **1980**.
27. Nicolau, K. C.; Seitz, S.P.; Sipio, W.J.; Blount, J.F.; *J Am. Chem. Soc.*, **101:14**, 3884, **1974**.
28. Hu, N. X.; Aso, Y; Otsubo, T.; *J. Org. Chem.*, **54**, 4391, **1989**.
29. Satoh, T; *Chem. Lett*, 1949, **1987**.
30. Toru, T; et al; *J Am. Chem. Soc.*, **110**, 4815, **1990**.
31. Comasseto, J.V.; Ferraz, H.M.C; Brandt, C.A; Petragnani, N; *Tetrahedron Lett.*; **28**, 5611, **1987**.
32. Missio, J. L.; Comasseto, J. V.; *Tetrahedron asymm*, **11**, 4609, **2000**.
33. Hoye, et al; *J. Org. Chem.*, **59**, 4096, **1994**.
34. Missio, L.J.; "Síntese de Butirolactonas substituídas"; Tese de Doutorado; UFSCAR, São Carlos, 2000.
35. Duddeck, H; Wagner; Biella B, A, P; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **29**, 248, **1991**
36. Duddeck, Biella B, A, P; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **32**, 303, **1994**
37. Mori, K; *Tetrahedron*; **31**, 3011, **1975**; (b) Ho, P. T.; *Synthesis*, 462, **1983**.

# APÊNDICE

5. APÊNDICE.

5.1. Espectros de RMN de hidrogênio

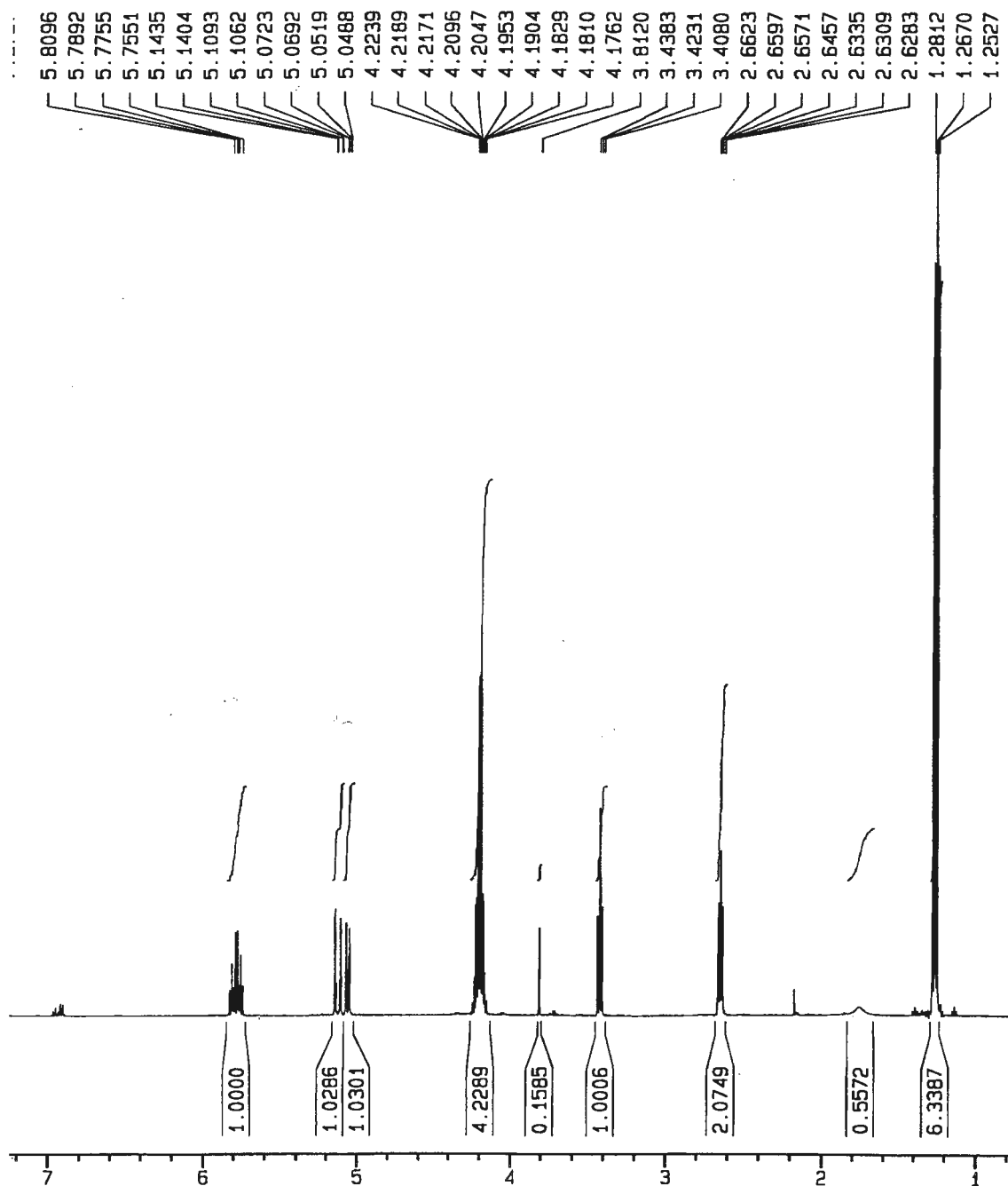


Figura 27 Espectro de RMN de hidrogênio do 2-aliilmalonato de dietila (2).

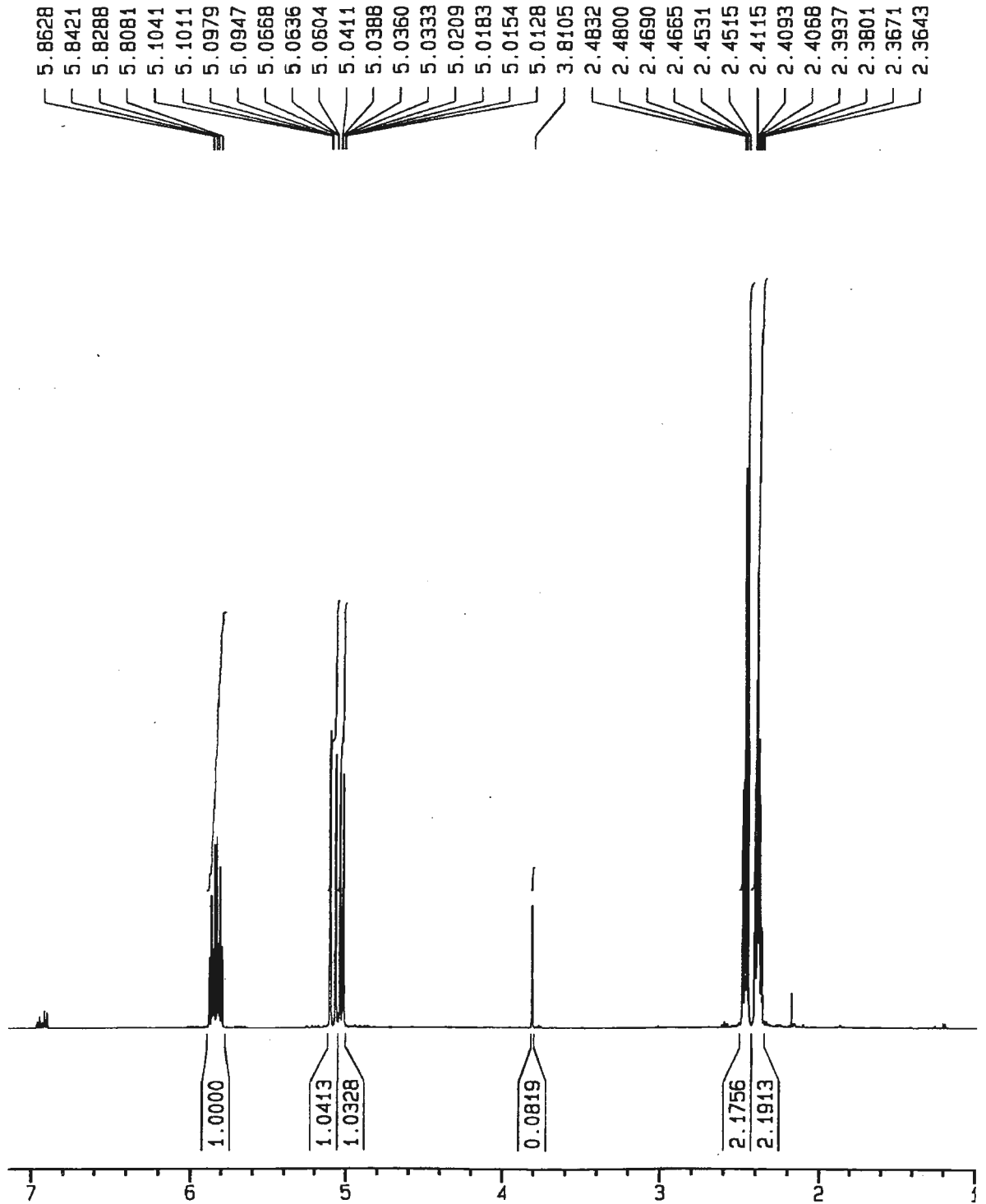


Figura 28 Espectro de RMN de hidrogênio do 4-pentenólico (3).

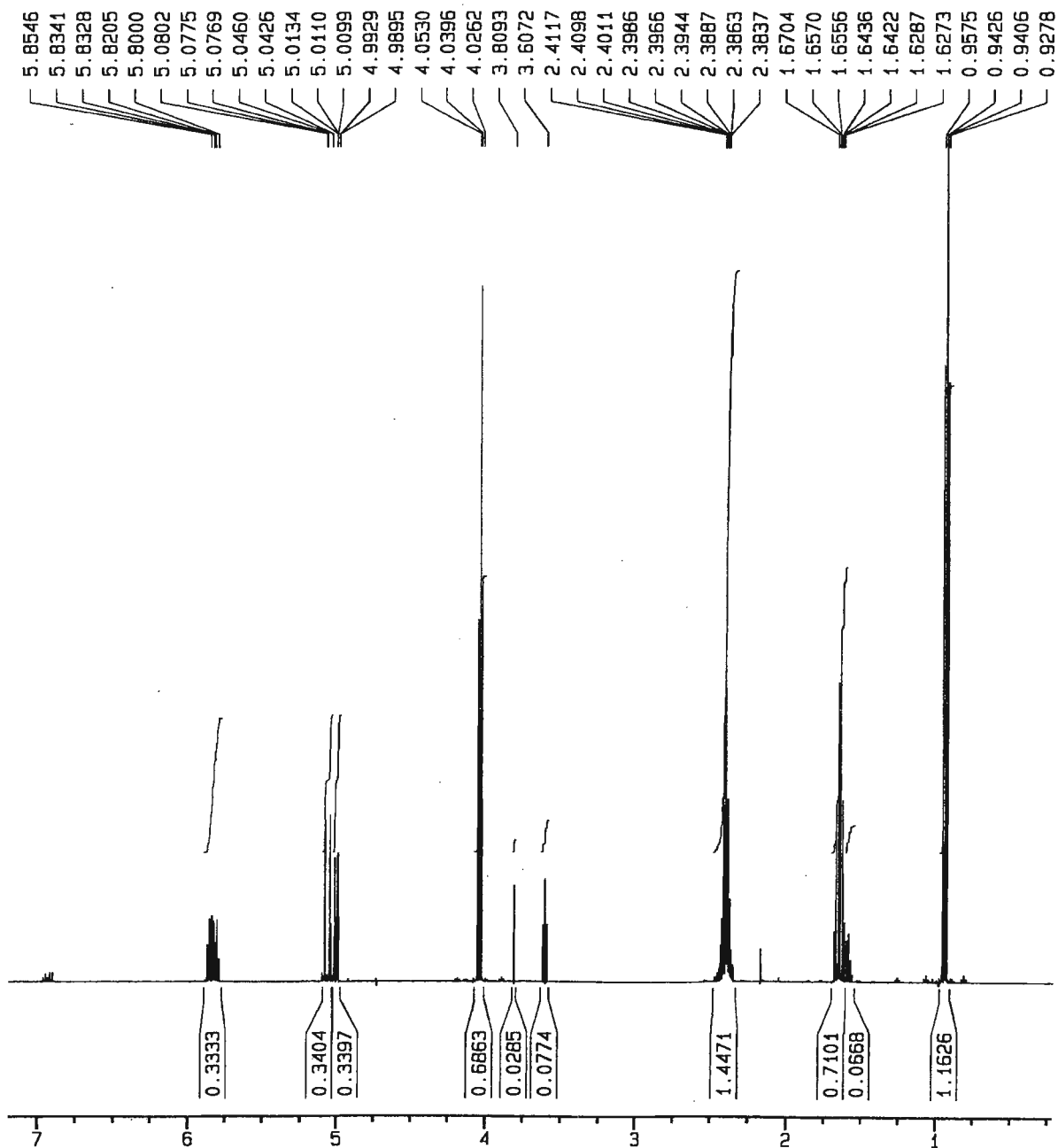


Figura 29 Espectro de RMN de hidrogênio do 4-pentenoato de propila (4).



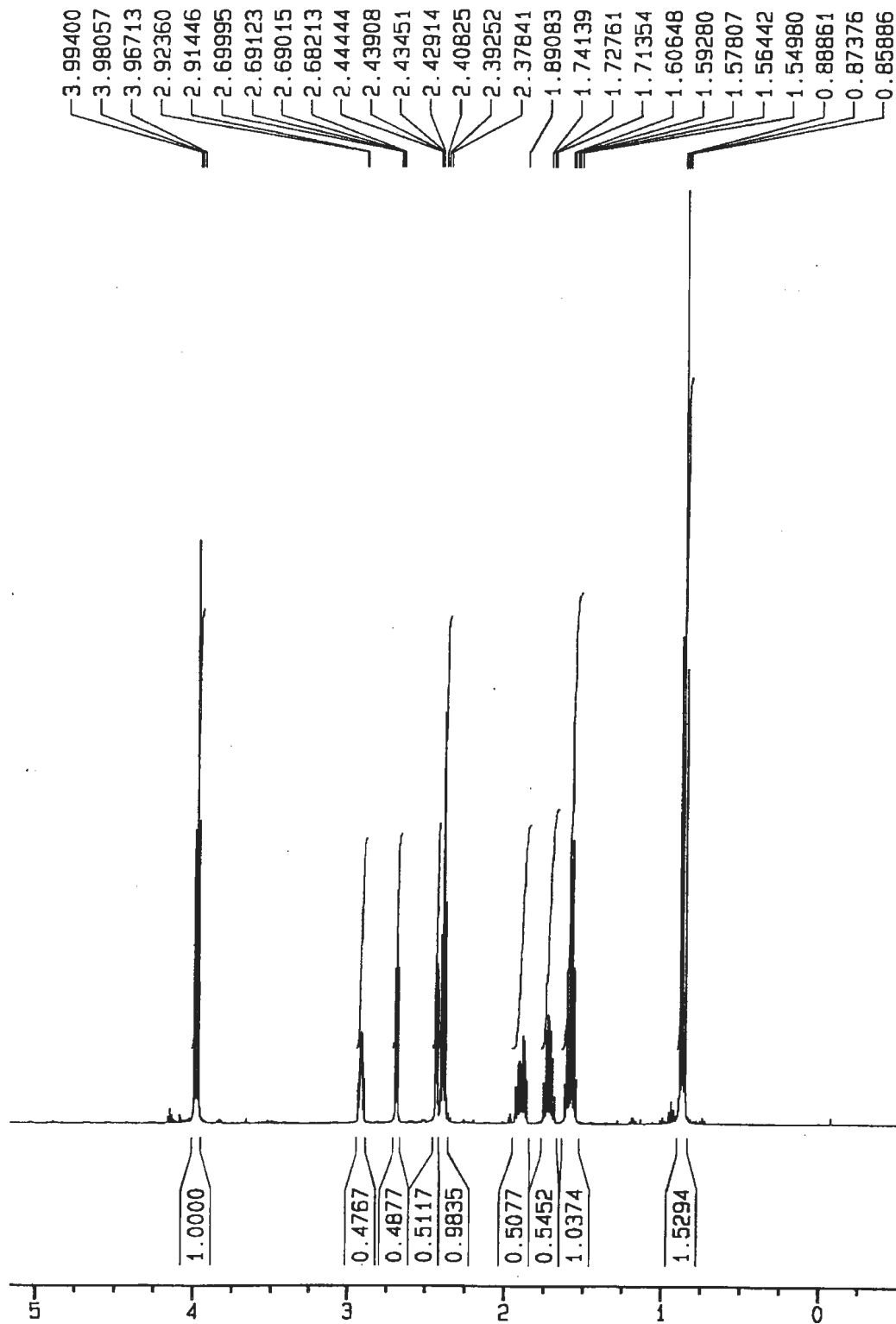


Figura 30 Espectro de RMN de hidrogênio do 4-oxipentanoato de propila (5).

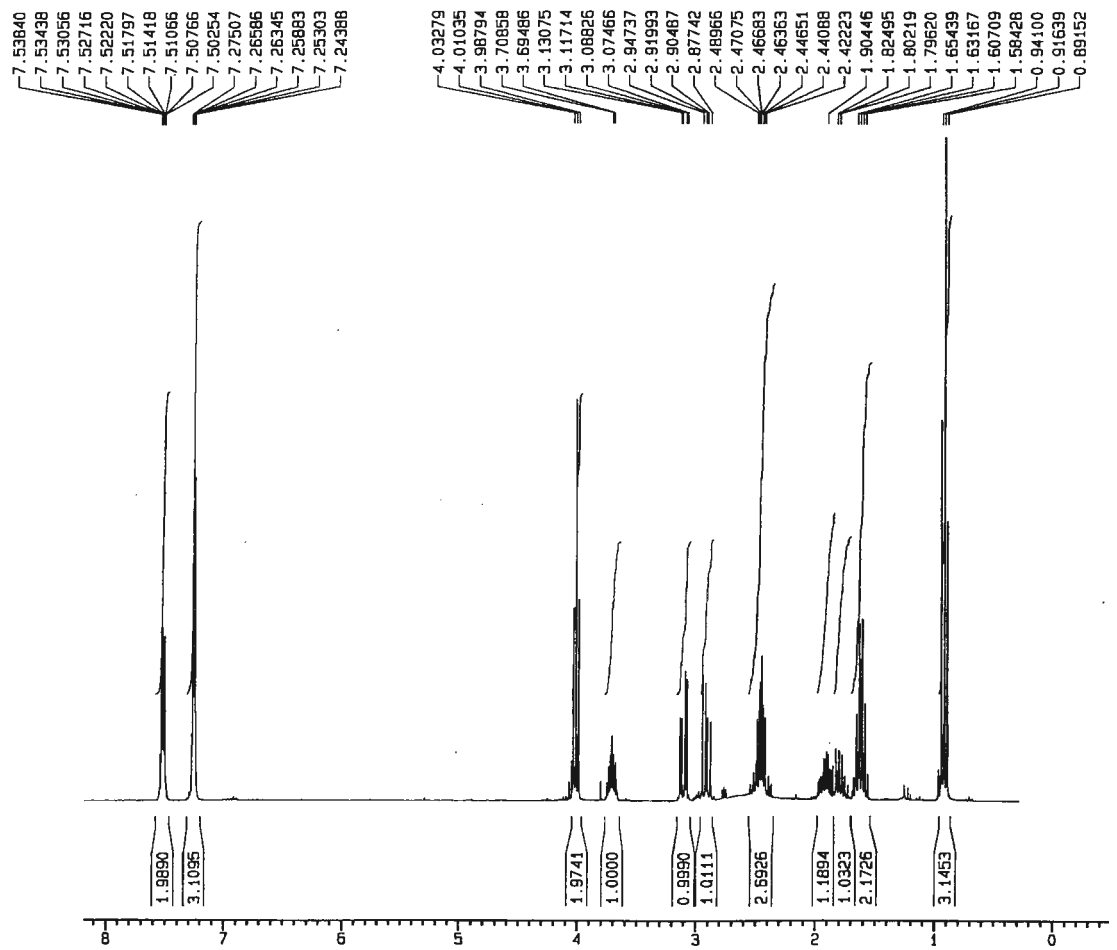


Figura 31 Espectro de RMN de hidrogênio do 4-hidroxi-5-fenilselenipentanoato de propila (6a).

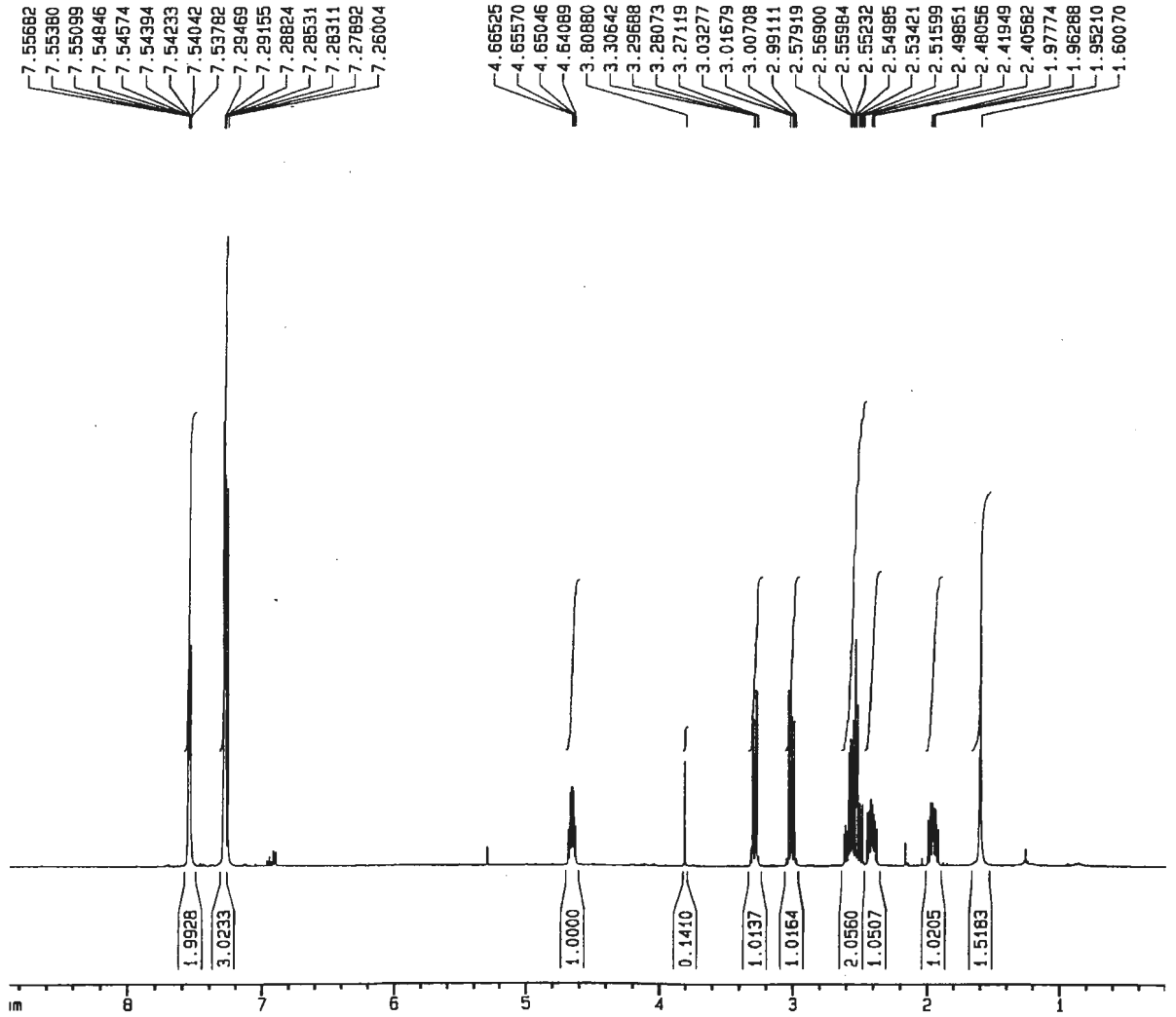


Figura 32 Espectro de RMN de hidrogênio da selenolactona (7a).

## 5.2. Espectros de RMN de carbono

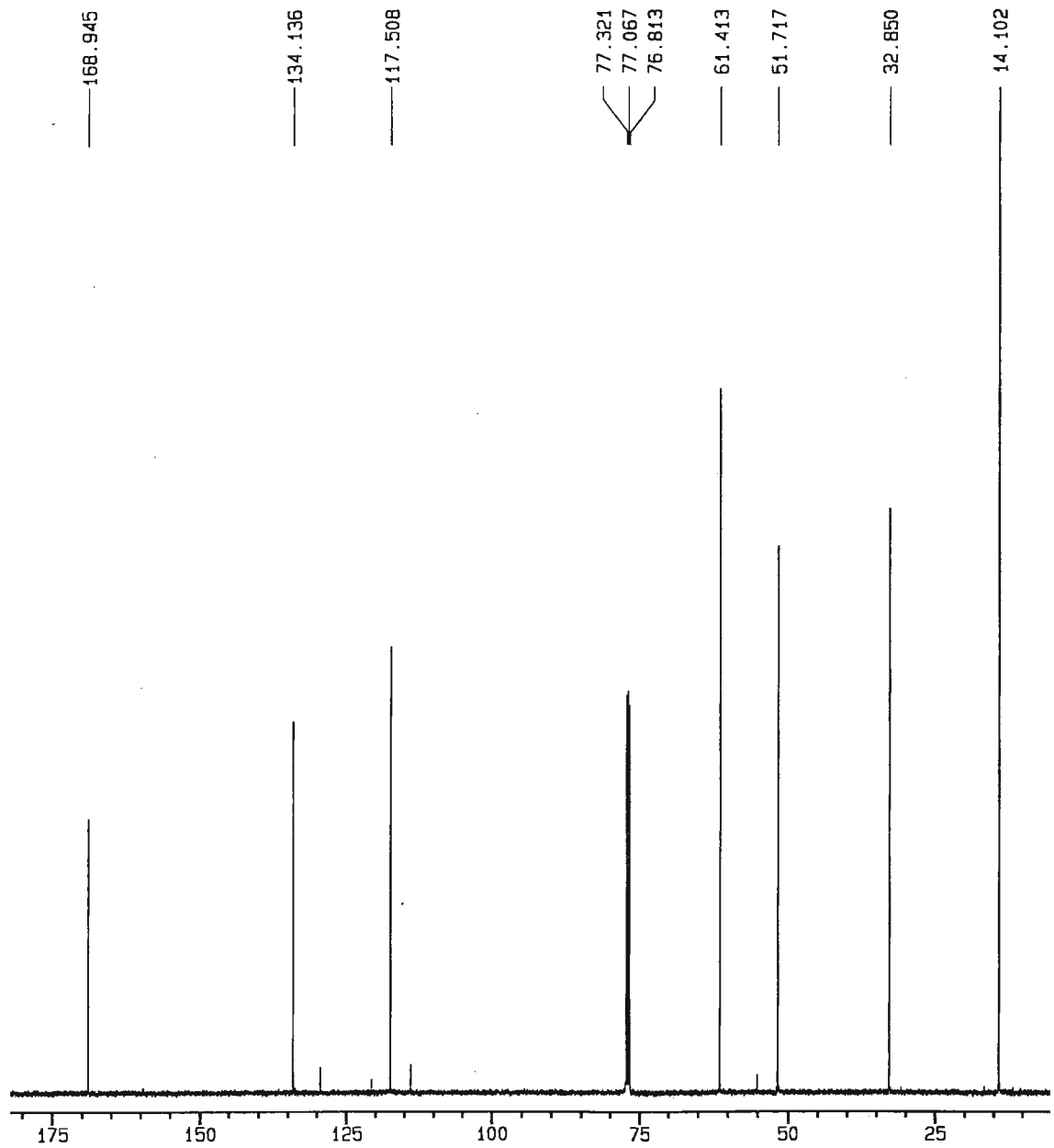


Figura 33 Espectro de RMN de carbono do 2-aliilmalonato de dietila (2).

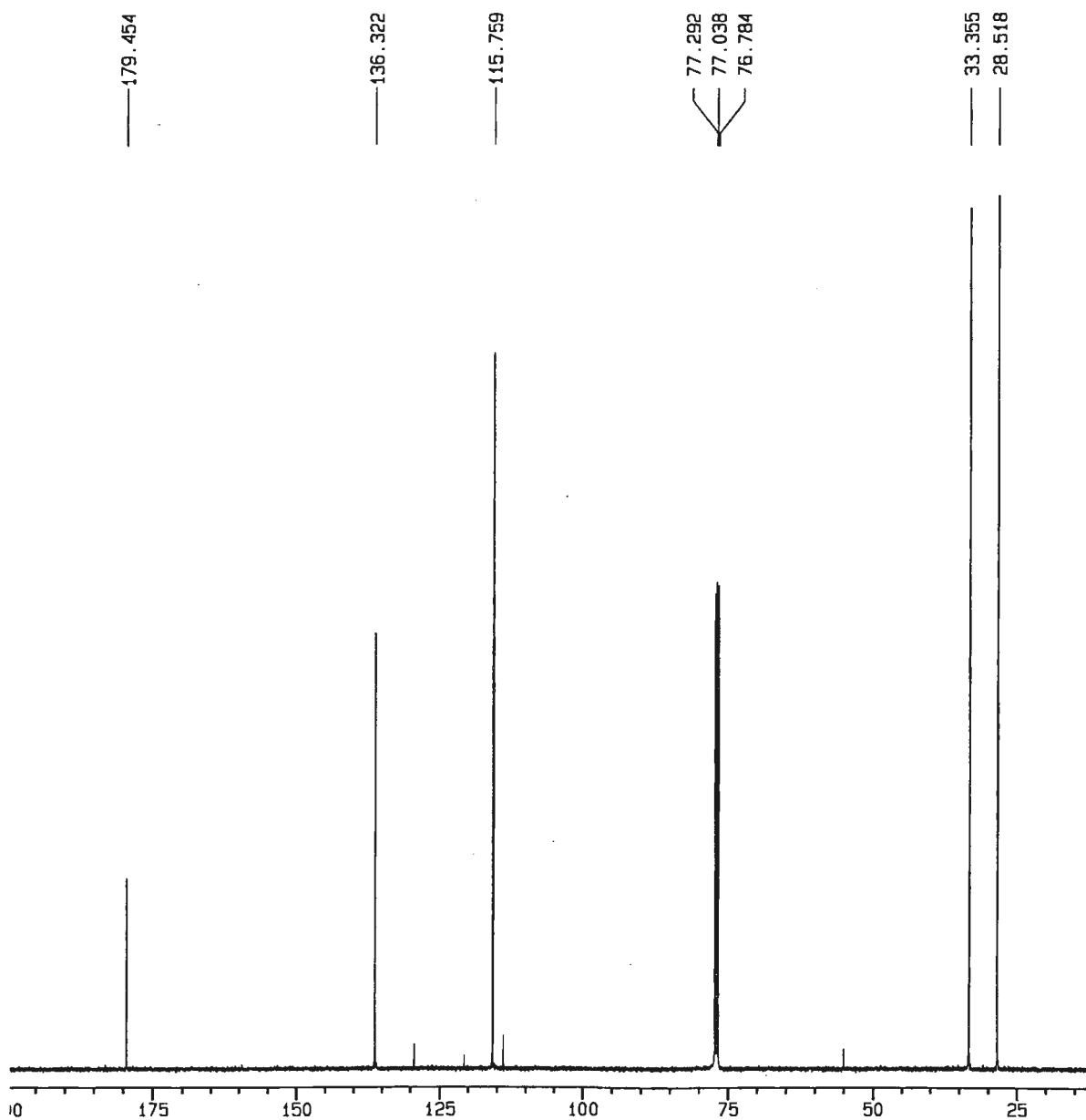


Figura 34 Espectro de RMN de carbono do 4-pentenóico (3).

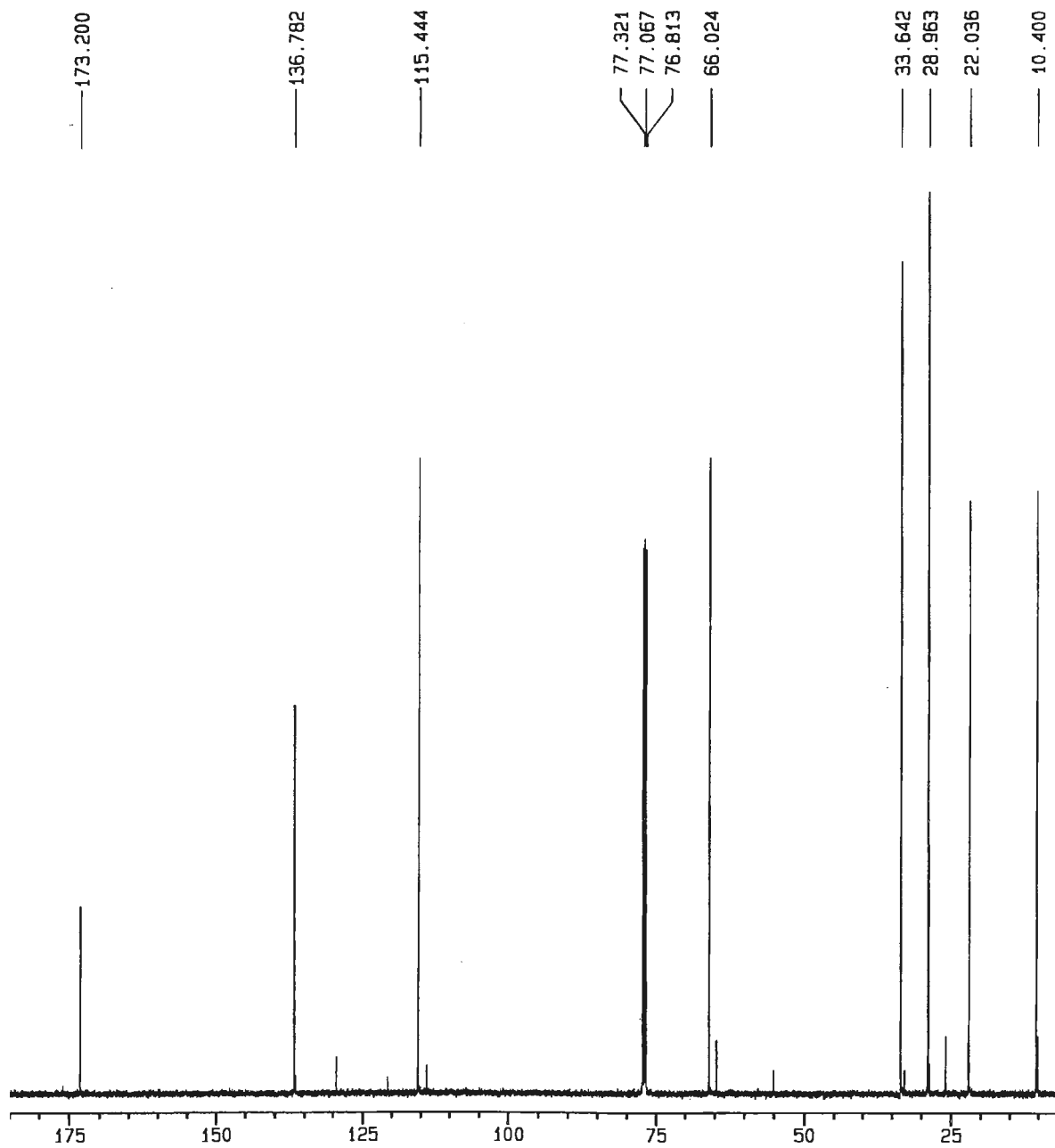


Figura 35 Espectro de RMN de carbono do 4-pentenoato de propila (4).

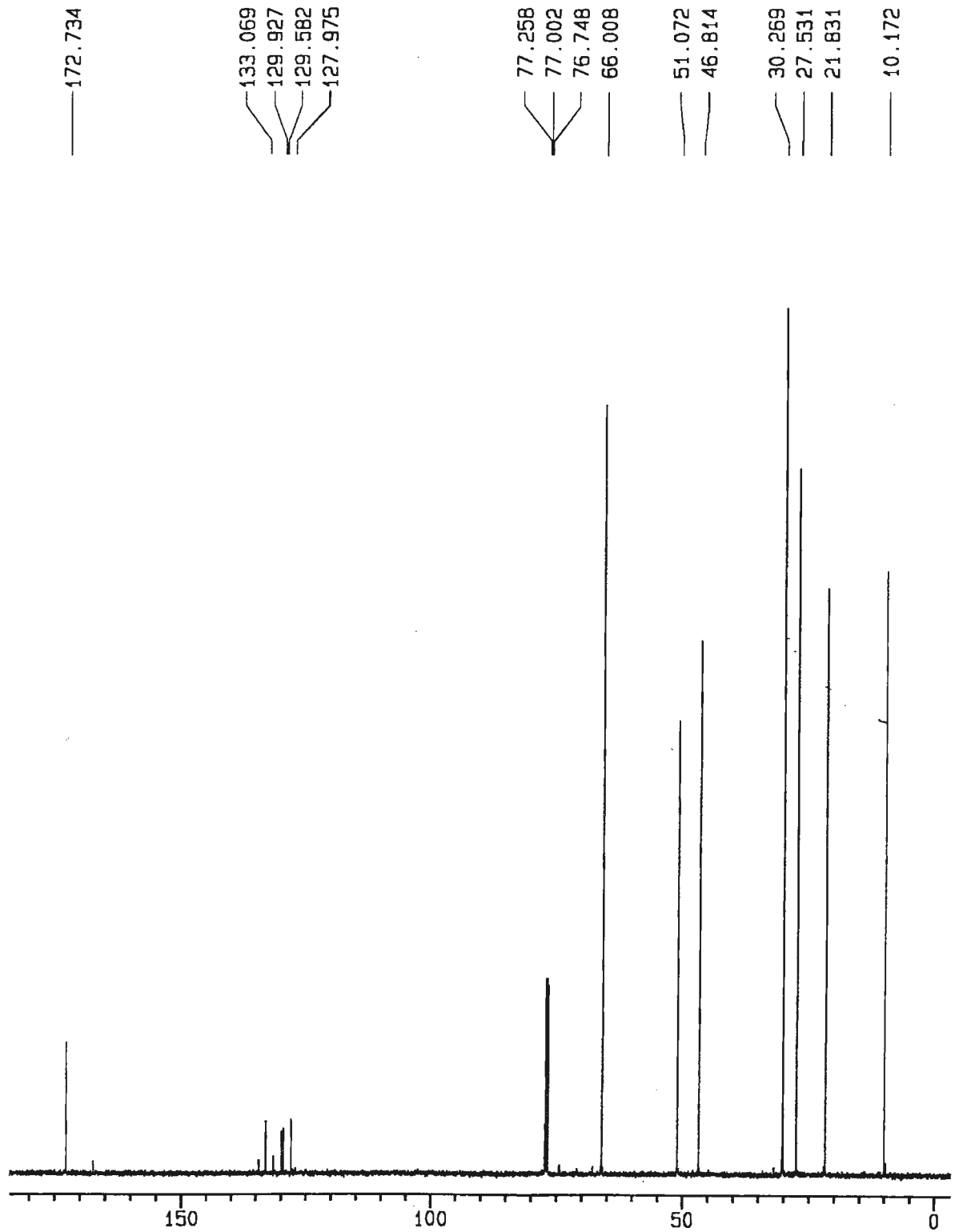


Figura 36 Espectro de RMN de carbono do 4-oxipentanoato de propila (5).

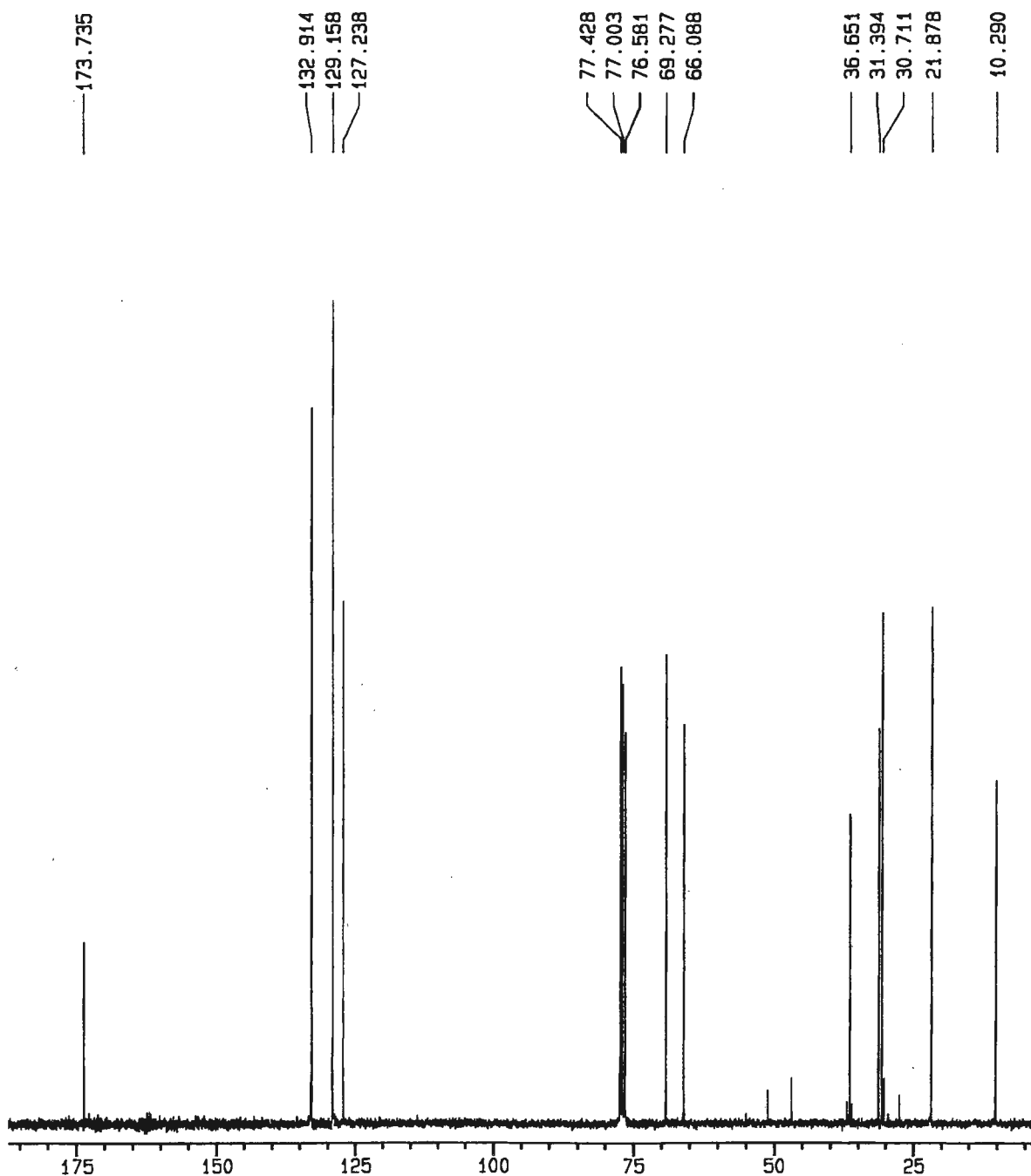


Figura 37 Espectro de RMN de carbono do 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila (6a).



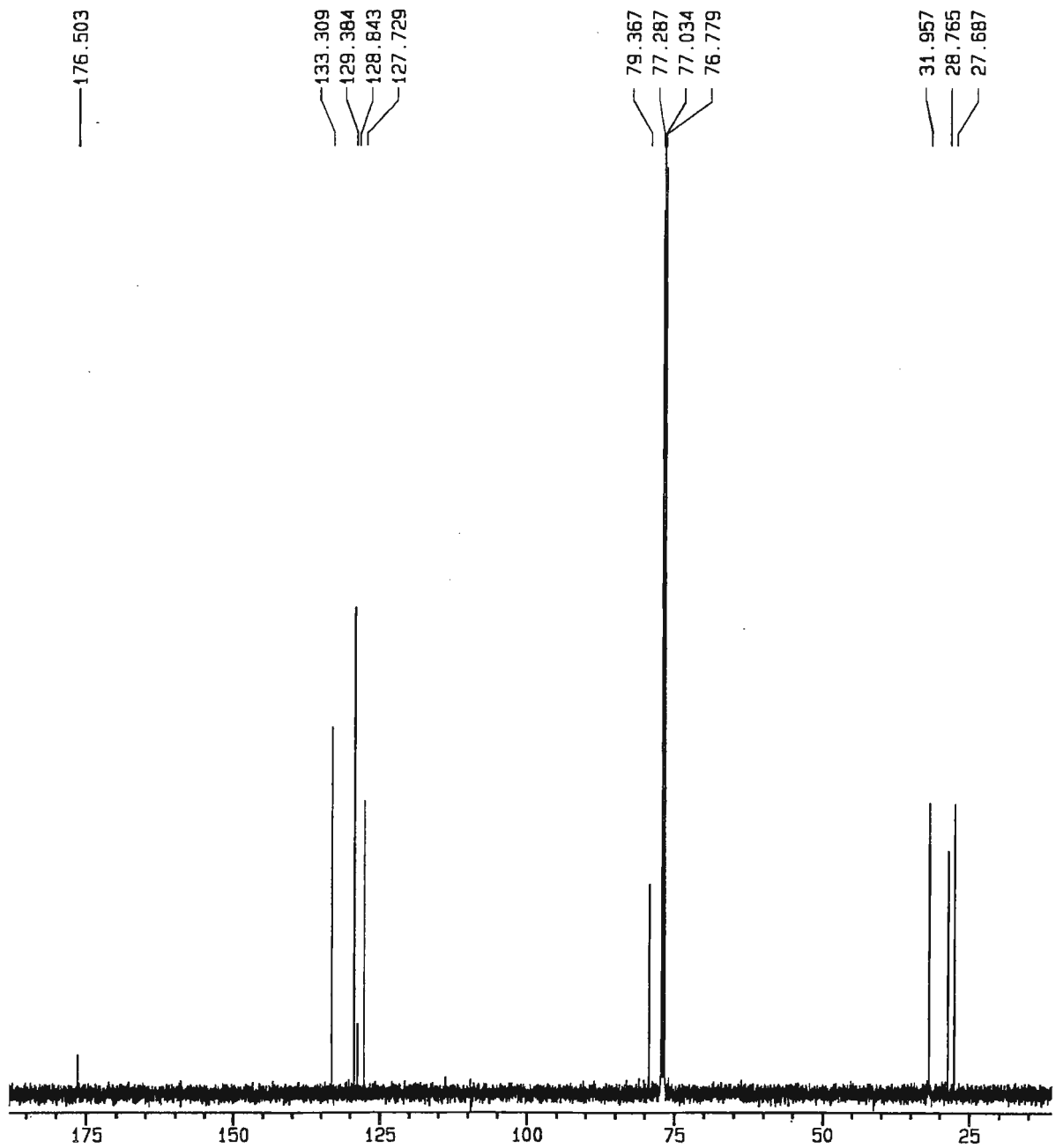


Figura 38 Espectro de RMN de carbono da selenolactona (7a).

5.3. Espectros no Infra-vermelho

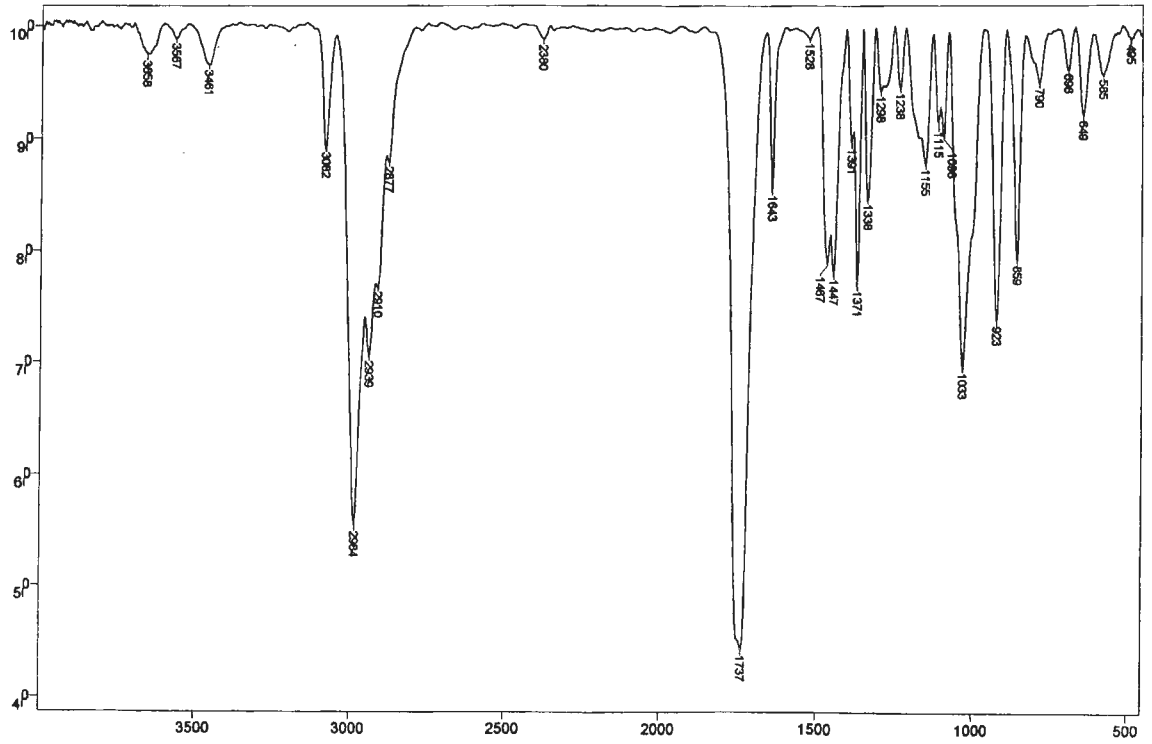


Figura 39 Espectro no Infra-Vermelho do 2-alilmalonato de dietila (2).

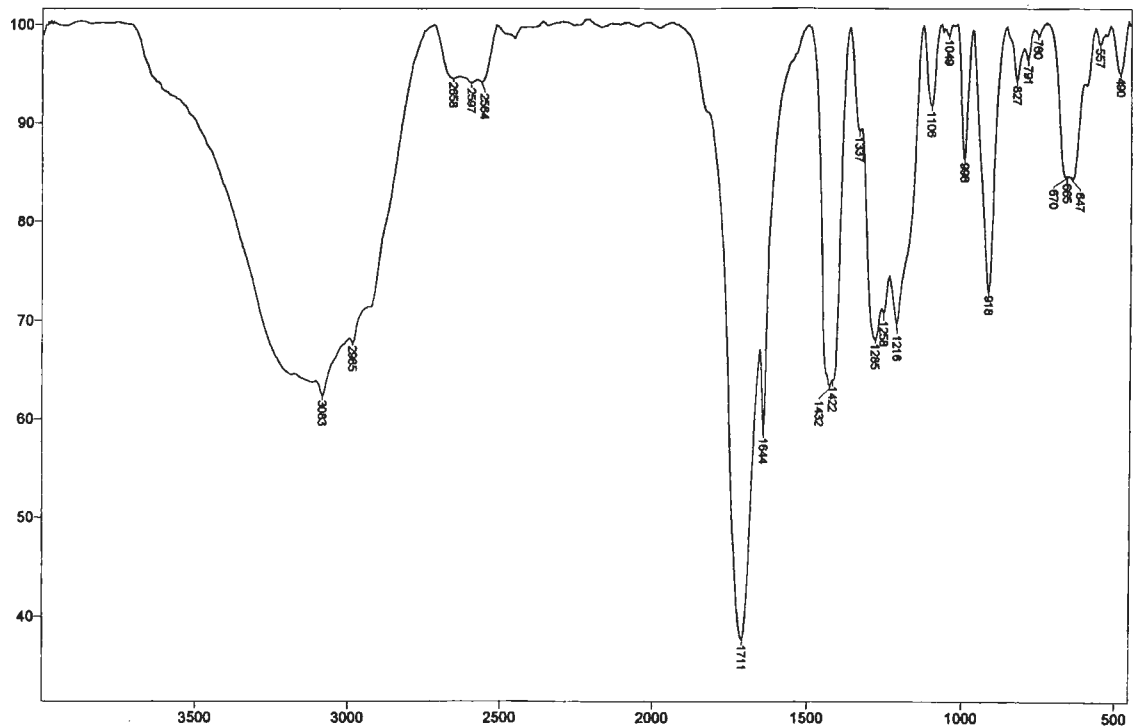


Figura 40 Espectro no Infra-Vermelho do 4-pentenóico (3).

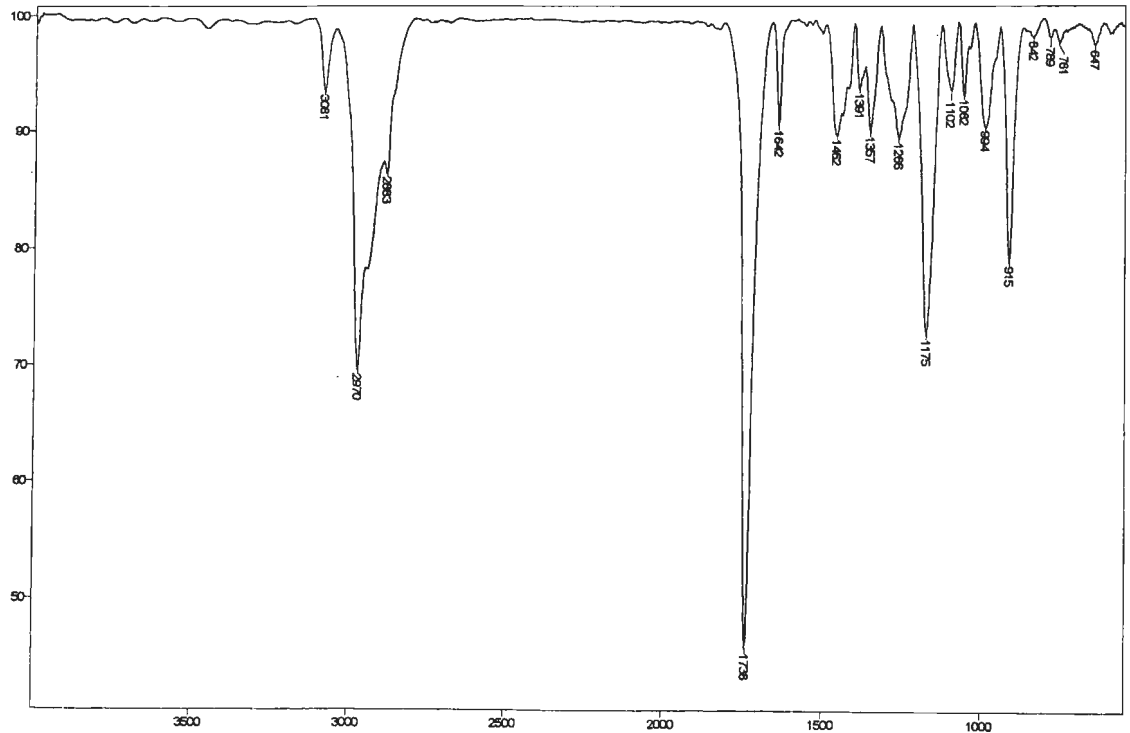


Figura 41 Espectro no Infra-Vermelho do 4-pentenoato de propila (4).

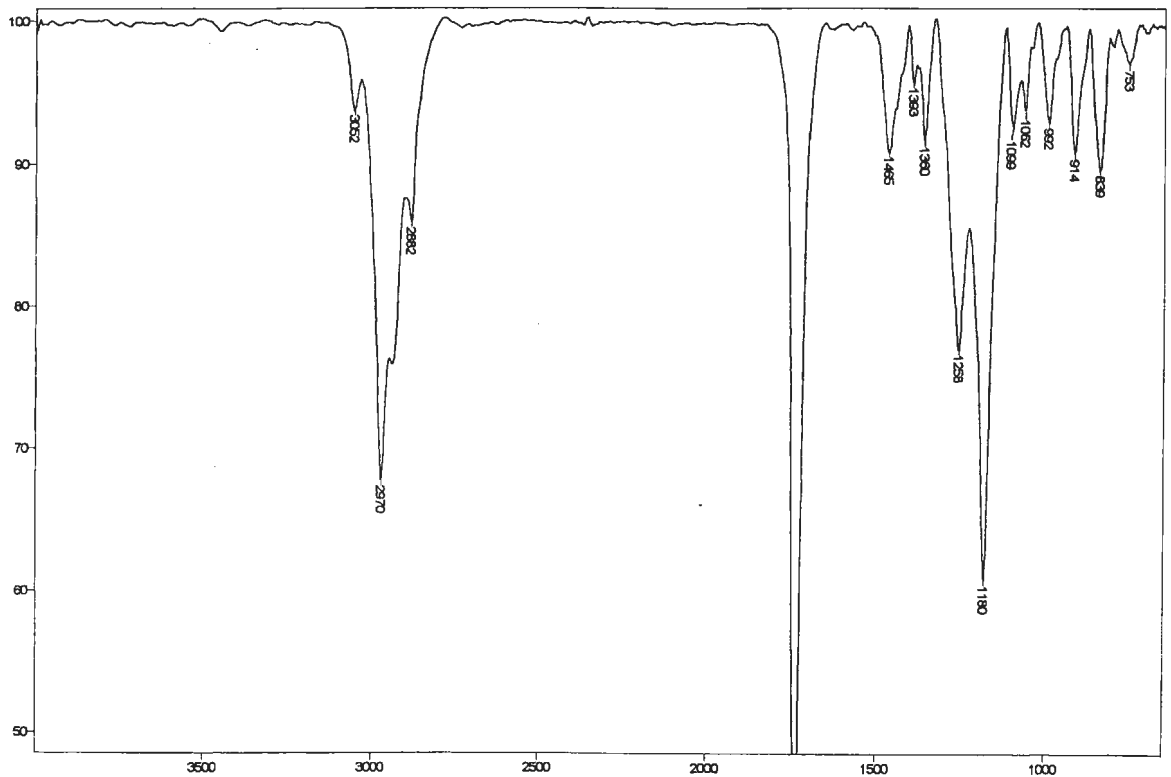


Figura 42 Espectro no Infra-Vermelho do 4-oxipentanoato de propila (5).

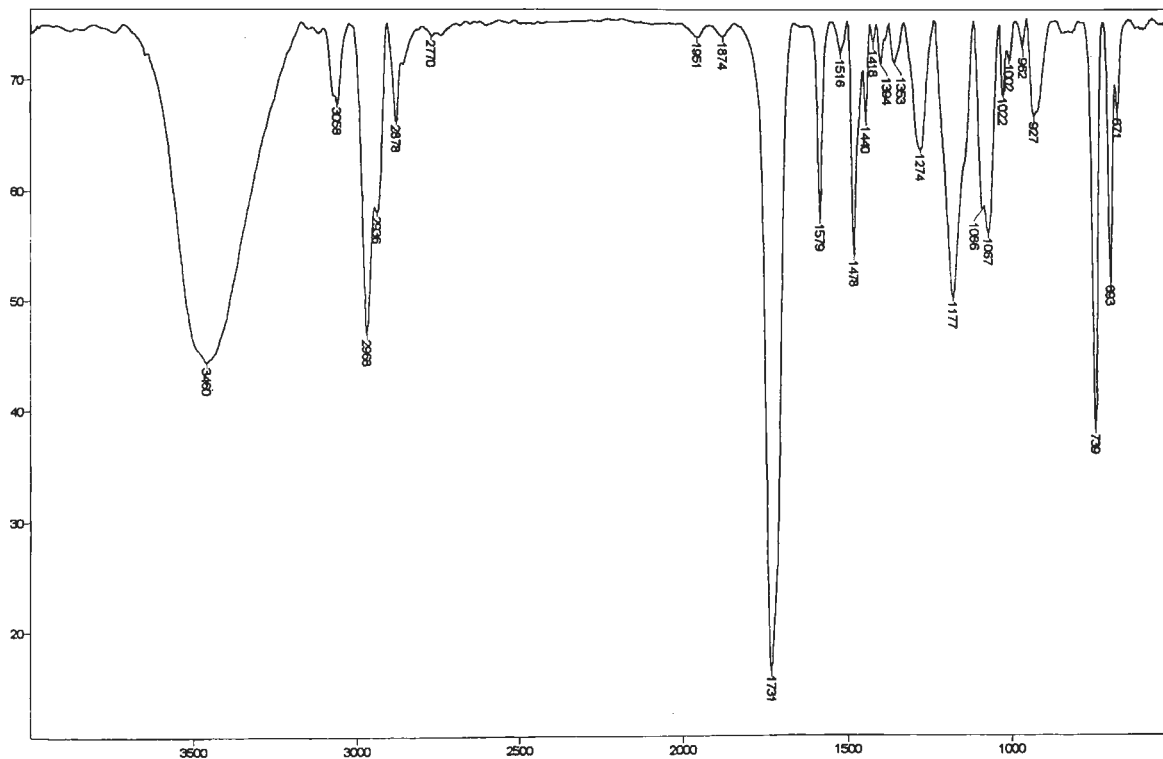


Figura 43 Espectro no Infra-Vermelho do 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila (6a).

5.4. Espectros de Massa

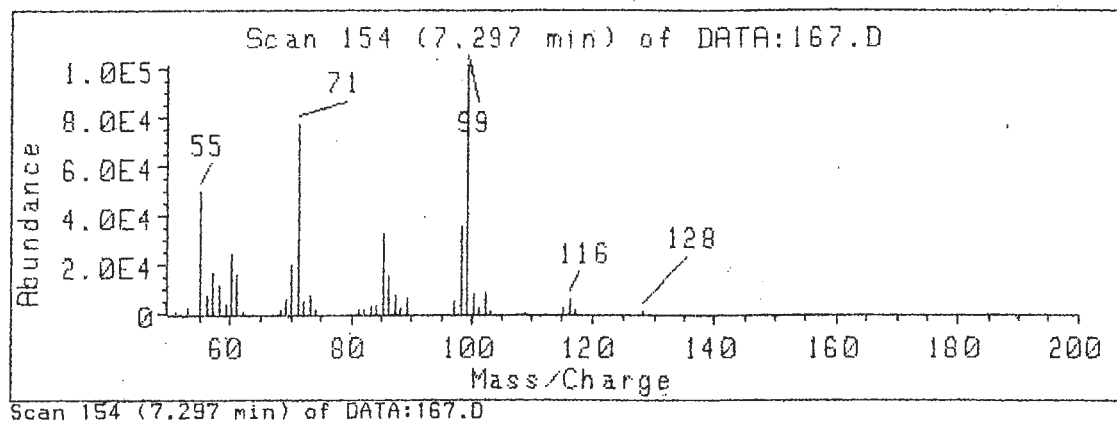


Figura 44 Espectro de Massa do 4-pentenoato de propila (4).

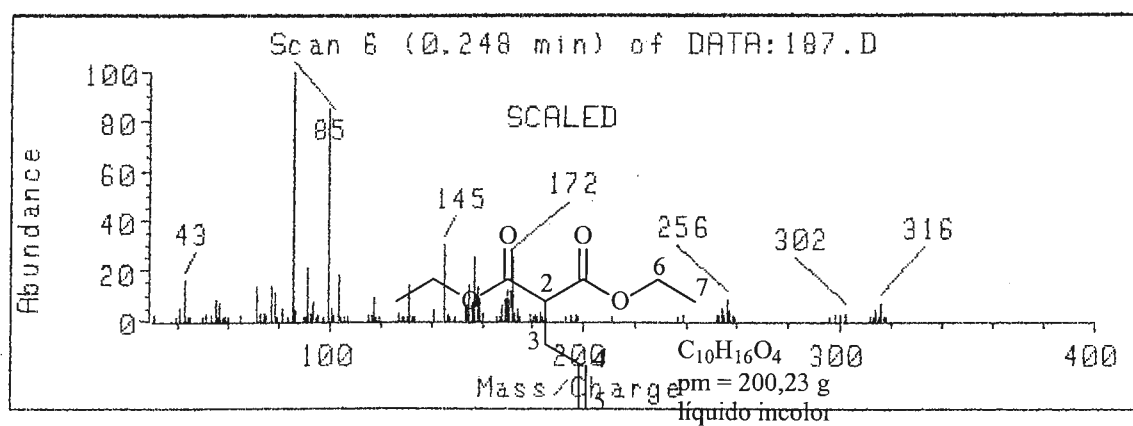


Figura 45 Espectro de Massa do 4-hidroxi-5-fenilselenilpentanoato de propila (6a).