

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E EXATAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ASSINALAÇÃO ESTEREOQUÍMICA DE PRODUTOS E
DESCRIÇÃO DE MECANISMOS PARA REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO ENTRE α,α -DICLOROCETONAS E
COMPOSTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS POR
BROMETO DE ÍNDIO(I)**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Rafael Pavão das Chagas

Santa Maria, RS, Brasil

2007

**ASSINALAÇÃO ESTEREOQUÍMICA DE PRODUTOS E
DESCRIÇÃO DE MECANISMOS PARA REAÇÕES DE
ACOPLAMENTO ENTRE α,α -DICLOROCETONAS E
COMPOSTOS CARBONÍLICOS PROMOVIDAS POR
BROMETO DE ÍNDIO(I)**

por

Rafael Pavão das Chagas

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química Inorgânica, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Química.**

Orientador: Prof. Dr. Clovis Peppe

Santa Maria, RS, Brasil

2007

**Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências Naturais e Exatas
Programa de Pós-Graduação em Química**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**ASSINALAÇÃO ESTEREOQUÍMICA DE PRODUTOS E DESCRIÇÃO
DE MECANISMOS PARA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE
 α,α -DICLOROCETONAS E COMPOSTOS CARBONÍLICOS
PROMOVIDAS POR BROMETO DE ÍNDIO(I)**

elaborada por

Rafael Pavão das Chagas

como requisito parcial para obtenção do grau de

Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dr. Clovis Peppe
(Orientador - UFSM)



Prof. Dr. Ademir Farias Morel
(UFSM)



Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso
(UFSM)

Santa Maria, 28 de Fevereiro de 2007.

Dedico esta dissertação aos meus pais, José e Dileta, pelo carinho e apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Peppe por ter me oferecido a oportunidade de ingressar no meio científico, pela orientação, conhecimentos transmitidos e amizade durante todos estes anos.

Ao Prof. Dr. Ademir Farias Morel pelas sugestões para melhoria e continuidade deste trabalho e pela presteza em participar da banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Helio Gauze Bonacorso pelas valiosas sugestões e por se dispor a participar da banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang pela cooperação e amizade.

Ao Prof. Dr. Robert Burrow pela ajuda na determinação estrutural por difração de raios-X.

Ao meu irmão Ricardo e a toda minha família, avós, tios e primos, que sempre me apoiaram nesta jornada.

Aos estimados colegas do LMI, integrantes e ex-integrantes, pela amizade, companheirismo, prestatividade, pelos inúmeros momentos de distração, diversão e conversas filosóficas no laboratório, pela diversão nas festas e churrascos e, principalmente por terem me suportado até hoje, afinal, um verdadeiro amigo é aquele que tenta compreender aquilo que não somos capazes de explicar.

A todos os amigos, colegas e ex-colegas, em especial aos amigos da CEU-II que residiram comigo no apto 1206, pelo carinho, companheirismo, compreensão e especialmente por me fazerem perceber que um amigo será sempre um irmão.

Aos demais professores e funcionários do PPGQ e do Departamento de Química pela colaboração e disponibilidade de ajudar a qualquer momento.

Ao CNPq pela bolsa concedida.

*“Science may have found a cure for most evils;
but it has found no remedy for the worst of them all -
the apathy of human beings.”*

Helen Keller

RESUMO

Dissertação de Mestrado em Química
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Assinalação Estereoquímica de Produtos e Descrição de Mecanismos para Reações de Acoplamento entre α,α - Dicloroacetonas e Compostos Carbonílicos Promovidas por Brometo de Índio(I)

Autor: Rafael Pavão das Chagas

Orientador: Prof. Dr. Clovis Peppe

Data e Local da Defesa: Santa Maria, 28 de fevereiro de 2007.

Este trabalho descreve os resultados dos estudos realizados sobre aplicações de brometo de índio(I) em Síntese Orgânica. Especificamente os aspectos pertinentes aos mecanismos reacionais e estereoquímicos. A reação entre brometo de índio(I) e α,α -dicloroacetonas produz, *in situ*, enolatos de índio que reagem com compostos carbonílicos. O acoplamento com aldeídos leva à formação diastereosseletiva de (*syn+anti*)-2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas, que podem ser convertidas às respectivas oxiranas, exclusivamente *trans*. O aldolato de índio dos compostos 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas é transformado, pela ação de um equivalente extra de InBr, nos respectivos derivados (*E*)-prop-2-en-1-onas, segundo um mecanismo de reações seqüenciais. Embora o acoplamento primário com aldeídos leve a uma mistura diastereoisomérica dos aldolatos de índio, as *trans*-oxiranas e as *E*-enonas são produzidas com rigorosa estereosseletividade. Estas são as características mais relevantes e podem ser compreendidas em termos da geometria do enolato (*E* ou *Z*) e do equilíbrio retro-aldol (controle cinético ou termodinâmico) entre as duas formas do enolato.

Palavras-chaves: Brometo de índio(I), enolato de índio, mecanismo reacional, equilíbrio retro-aldol.

ABSTRACT

Master Dissertation in Chemistry
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Indium(I) Bromide-Mediated Coupling of α,α -Dichloroketones with Carbonyl Compounds: Stereochemical Assignments and Description of Reaction Mechanisms

Author: Rafael Pavão das Chagas

Academic Advisor: Prof. Clovis Peppe

Date and Local: Santa Maria, February 28th 2007.

This work describes our results on the use of indium(I) bromide in Organic Synthesis, namely the reaction mechanisms and stereochemical outcome. Indium enolates, generated from the reaction between indium(I) bromide and α,α -dichloroketones, react with carbonyl compounds. The primary coupling with aldehydes leads to the diastereoselective synthesis of (*syn+anti*)-2-chloro-3-hydroxypropan-1-ones, which can be converted to the respective *trans*-epoxyketones, exclusively. The indium(III) alkoxides of the 2-chloro-3-hydroxypropan-1-ones are transformed into their (*E*)-prop-2-en-1-ones derivatives upon reaction with InBr according to a sequenced reaction mechanism. The most relevant feature of these reactions is that although the primary coupling with aldehydes affords a mixture of the two diastereoisomers of the indium(III) alkoxides, both the *trans*-epoxyketones and the *E*-enones were produced with rigorous stereoselectivity. These results are understood in terms of the enolate geometry (*E* or *Z*) and the retro-aldol reaction (kinetic/thermodynamic control) relating both forms of the enolate.

Keywords: Indium(I) bromide, indium enolate, reaction mechanism, retro-aldol reaction.

SUMÁRIO

Resumo	vii
Abstract	viii
Lista de Figuras	x
Lista de Esquemas	xi
Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos	xii
Capítulo 1: INTRODUÇÃO	1
1.1 Introdução	2
1.2 Objetivos e Metas	3
Capítulo 2: REVISÃO DA LITERATURA	4
Capítulo 3: RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1 Introdução	12
3.2 Reações de Acoplamento entre α,α -Dicloroacetonas Promovidas por Brometo de Índio(I)	13
3.3 Acoplamento Tipo-Aldol entre α,α -Dicloroacetonas e Aldeídos Promovido por Brometo de Índio(I)	15
3.4 Acoplamento Tipo-Aldol Seguido de Eliminação entre α,α -Dicloroacetonas e Aldeídos Promovido por Brometo de Índio(I)	24
Capítulo 4: PARTE EXPERIMENTAL	26
4.1 Procedimentos Gerais	27
4.2 Preparação de Brometo de Índio(I)	28
4.3 Preparação de (<i>syn</i> + <i>anti</i>)-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	28
4.4 Cristalização de (<i>syn</i>)-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	29
4.5 Preparação e Cristalização de <i>trans</i> -2-Benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana	29
4.6 Reação de Verificação do Equilíbrio Retro-aldol	30
Capítulo 5: CONCLUSÕES	31
Apêndice	34
Referências Bibliográficas	40
Anexos	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cluster tetraédrico de índio(I) $\text{In}_4[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]_4$	7
Figura 2. Estrutura dos compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III)	10
Figura 3. Estrutura molecular de <i>syn</i> -3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	17
Figura 4. Estrutura molecular de <i>trans</i> -2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana	18
Figura 5. Estado de transição da reação retro-aldol	20
Figura 6. Estado de transição da reação de formação das cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 7	25
Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>syn</i> -3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	35
Figura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto <i>syn</i> -3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	35
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>anti</i> -3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	36
Figura 10. Espectro de RMN de ^{13}C do composto <i>anti</i> -3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona	36
Figura 11. Espectro de RMN de ^1H do composto <i>trans</i> -2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana	37
Figura 12. Espectro de RMN de ^{13}C do composto <i>trans</i> -2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana	37
Figura 13. Espectro de RMN de ^1H do composto (<i>E</i>)-3-(2-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona	38
Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C do composto (<i>E</i>)-3-(2-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona	38
Figura 15. Espectro de RMN de ^1H da reação de verificação do equilíbrio retro-aldol	39

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Substituição de ligantes CO pelo fragmento $\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3$ em carbonilas de Fe^0	8
Esquema 2. Acoplamento entre α,α -dicloroacetonas promovido por InBr: Síntese de 1,4-butanodionas	13
Esquema 3. Mecanismo de formação das 1,4-butanodionas 2	14
Esquema 4. Reação entre α,α -dicloroacetona e InBr: Formação de 3,5,5-tricloro-4-hidroxi-4-metil-pentan-2-ona	15
Esquema 5. Acoplamento tipo-aldol entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por InBr: Síntese de derivados 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas 5	16
Esquema 6. Reação de formação das oxiranas 6	17
Esquema 7. Mecanismo da reação de fechamento de anel de compostos 5 para a correspondente oxirana 6	18
Esquema 8. Acoplamento tipo-aldol: Formação do aldolato de índio 5'	19
Esquema 9. Estados de transição de Zimmerman-Traxler para reações do tipo-aldol	21
Esquema 10. Mecanismo do acoplamento tipo-aldol entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I)	23
Esquema 11. Acoplamento seguido de eliminação entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por InBr: Síntese de cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 7	24
Esquema 12. Mecanismo de formação das cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 7	25
Esquema 13. Reações seqüenciais derivadas do enolato de índio 1	32

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ – deslocamento químico

CCD – cromatografia em camada delgada

d – dubleto

eV – elétrons-volt

Et₃N – trietilamina

J – constante de acoplamento

m – multiplete

MeOH – metanol

ppm – partes por milhão

RMN ¹³C – ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

s – singleto

THF – tetraidrofurano

Capítulo 1

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Introdução

A importância da Química de Organometálicos é indiscutível. A utilização de compostos organometálicos é fundamental em muitas áreas da Química, notadamente em Síntese Orgânica. O desenvolvimento e aplicação de novos reagentes organometálicos para formação de ligações carbono-carbono é essencial para a descoberta de novas rotas sintéticas e aprimoramento das já existentes. Sobremaneira, se for possível obter produtos com rigorosa seletividade química, região e/ou estérica.

O crescente interesse pelo uso de índio metálico e seus sais em Síntese Orgânica tem colocado em evidência e impulsionado inúmeros avanços na Química Organometálica deste metal. Muitas transformações orgânicas importantes promovidas por índio metálico e sais de índio(III) já foram descritas, tais como: alilação de Barbier, reações tipo-Reformatsky, reações de ciclopropanação, entre outras.¹ Muitas destas com eficiência e seletividade comparáveis ou maiores que das metodologias que empregam a bem conhecida química de metais como magnésio, lítio, zinco e estanho.

Neste trabalho investigamos haletos de índio(I) como promotores de reações que levem à formação de ligações carbono-carbono, atendendo aos parâmetros de eficiência e seletividade. Acreditamos que as vantagens que advenham do uso de haletos de índio(I) possam, convenientemente, justificar o presente trabalho, uma vez que são esperadas diferenças significativas em reatividade e seletividade química.

A química do elemento em seu mais baixo estado de oxidação permaneceu por muito tempo praticamente inexplorada, enquanto estudos sobre as propriedades químicas de índio metálico e seus derivados no estado de oxidação +III se intensificaram na última década, a ponto de hoje tornarem-se reagentes atrativos no arsenal disponível para o químico orgânico sintético.^{1, 2}

¹ a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087; b) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643; c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.

² a) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347; b) Babu, S. A. *Synlett* **2002**, 531.

No presente trabalho utilizamos compostos organometálicos de índio(III), derivados de reações de brometo de índio(I) com α,α -dicloroacetonas, em reações com substratos orgânicos adequadamente selecionados. Através do estudo sistemático destas reações esperamos contribuir para a compreensão e desenvolvimento da química de índio(I) aplicada em Síntese Orgânica.

1.2 Objetivos e Metas

As atividades de nosso grupo de pesquisa estão focadas no desenvolvimento de vários aspectos da química do metal índio. Entre os quais está a exploração e o desenvolvimento de metodologias sintéticas envolvendo o uso de índio metálico e também de seus compostos nos estados de oxidação +I e +III.

As atividades de pesquisa durante o mestrado concentraram-se na exploração e desenvolvimento de metodologias sintéticas envolvendo a utilização de brometo de índio(I). Assim sendo, tem-se como objetivo geral estudar sistematicamente compostos do tipo $X_2InCR^1R^2X$, nos quais o átomo de carbono ligado ao metal possui propriedades eletrônicas nucleofílicas. Estes compostos, gerados *in situ* através da reação de inserção oxidativa de InBr numa das ligações carbono-cloro de α,α -dicloroacetonas, reagem com compostos carbonílicos adequadamente selecionados. Tais reações serão discutidas na presente dissertação, especificamente os aspectos pertinentes aos mecanismos reacionais e à estereoquímica, tendo como metas:

- A assinalação estereoquímica dos produtos;
- A assinalação estereoquímica dos enolatos, com base em modelos previamente descritos na literatura;
- Comparar a reatividade e a influência dos efeitos eletrônicos e estéricos dos substratos;
- Discutir a eficiência, seletividade e aplicabilidade das reações;
- E por fim, propor mecanismos de reações para todos os processos, com base nas informações experimentais e na literatura corrente.

Capítulo 2
REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Índio metálico e seus sais têm adquirido considerável importância em Síntese Orgânica. Comprova-se isso através do crescente número de metodologias descritas na literatura para a síntese de moléculas orgânicas que fazem uso de compostos organometálicos de índio.

Índio é um metal do grupo 13 que possui algumas características especiais. Índio metálico não é sensível ao ar ou oxigênio à temperatura ambiente, praticamente não é afetado pela água e é muito resistente às condições alcalinas. Muitos de seus compostos também são estáveis em água, possibilitando conduzir reações orgânicas em meio aquoso e minimizando a utilização de solventes orgânicos tóxicos e inflamáveis. O metal pode potencialmente ser utilizado em processos de transferência de um único elétron devido ao seu baixo primeiro potencial de ionização (5,79 eV), comparável ao dos metais alcalinos mais ativos. O elemento ainda possui três estados de oxidação (III, II e I), permitindo a efetivação de processos redox. Além disso, a química de índio possui certas semelhanças com a dos metais zinco e estanho, tornando possível uma variedade de transformações úteis efetivadas por estes metais.^{1a, 1c}

Até a década de 1980 o interesse na química de índio se restringia à preparação de compostos inorgânicos de coordenação com o metal nos seus três estados de oxidação e ao estudo de ligas metálicas e semicondutores. Em 1988, Butsugan e colaboradores descreveram o acoplamento entre α -bromo-ésteres³ e haletos de alila⁴ com compostos carbonílicos, utilizando índio metálico, para a formação de β -hidróxi-ésteres e álcoois homoalílicos, respectivamente. Em seqüência, o desenvolvimento de metodologias similares, com a utilização de compostos organometálicos de índio obtidos do metal, progrediu rapidamente com a descrição de reações de alilação do tipo Barbier, reações do tipo Reformatsky e de redução de vários grupos funcionais.¹⁻⁴

Paralelamente haletos de índio(III) começaram a ser utilizados como ácidos de Lewis numa série de transformações, tais como: abertura e rearranjo de epóxidos, síntese de α -amino-fosfonatos, tioacetalização de compostos carbonílicos,

³ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 453.

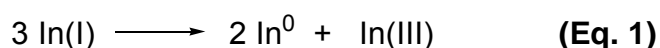
⁴ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.

entre outras.² Muitas destas com seletividade e eficiência maiores que reações análogas com outros ácidos de Lewis.

Enquanto isso, a utilização de haletos de índio(I) como promotores de reações orgânicas permaneceu muito pouco explorada, possivelmente devido a sua pouca disponibilidade e a sua instabilidade quando em solução.

A preparação de haletos de índio(I) consiste na redução do correspondente haleto de índio(III) com quantidade estequiométrica do metal. Os haletos de índio(I) são estáveis à temperatura ambiente, porém passíveis de oxidação pelo ar. Por si só são insolúveis em solventes orgânicos, sendo necessário um agente coordenante para que ocorra a solubilização.⁵

Compostos de índio(I) são termodinamicamente instáveis com relação à desproporção para o metal e índio(III) (Equação 1). Esta reação é observada principalmente quando a espécie de índio (I) está em solução.^{5, 6}



Apesar da tendência à desproporção, alguns compostos organometálicos de índio(I), com estrutura geral InR , foram sintetizados, normalmente através de reações de transmetalção de um haleto de índio(I) com um reagente organometálico apropriado.⁵ Um exemplo é o ciclopentadienil-índio(I) que pode ser preparado através da reação entre ciclopentadieneto de lítio e InCl , em éter dietílico (Equação 2).⁷ Posteriormente outros derivados de ciclopentadienil-índio(I) foram sintetizados seguindo esta metodologia, principalmente por Beachley e colaboradores.⁸



⁵ Peppe, C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 227.

⁶ Peppe, C.; Tuck, D.G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165.

⁷ Peppe, C.; Tuck, D. G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 2592.

⁸ a) Beachley, O. T. Jr.; Churchill, M. R.; Fettingner, J. C.; Pazik, J. C.; Victoriano, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4666; b) Beachley, O. T. Jr.; Pazik, J. C.; Glassman, T. E.; Churchill, M. R.; Fettingner, J. C.; Blom, R. *Organometallics* **1988**, 7, 1051; c) Beachley O. T. Jr.; Lees, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 418, 165; d) Beachley, O. T. Jr.; Lees, J. F.; Glassman, T. E.; Churchill, M. R.; Buttrey, L. A. *Organometallics* **1990**, 9, 2488.

Posteriormente, a preparação de outros compostos organometálicos de índio(I) baseou-se na idéia de que ligantes volumosos poderiam levar à formação de compostos estáveis. Assim, Uhl e colaboradores prepararam o cluster tetraédrico de índio(I) $\text{In}_4[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]_4$ (Figura 1)⁹ e Power e Haubrich prepararam o composto $\text{In}(\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Trip}_2)$ (Trip = 2,4,6-tri-isopropilfenil).¹⁰

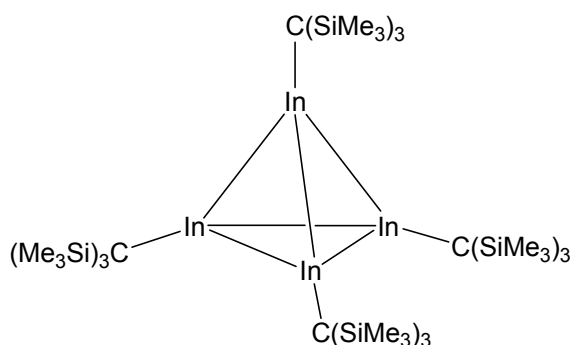
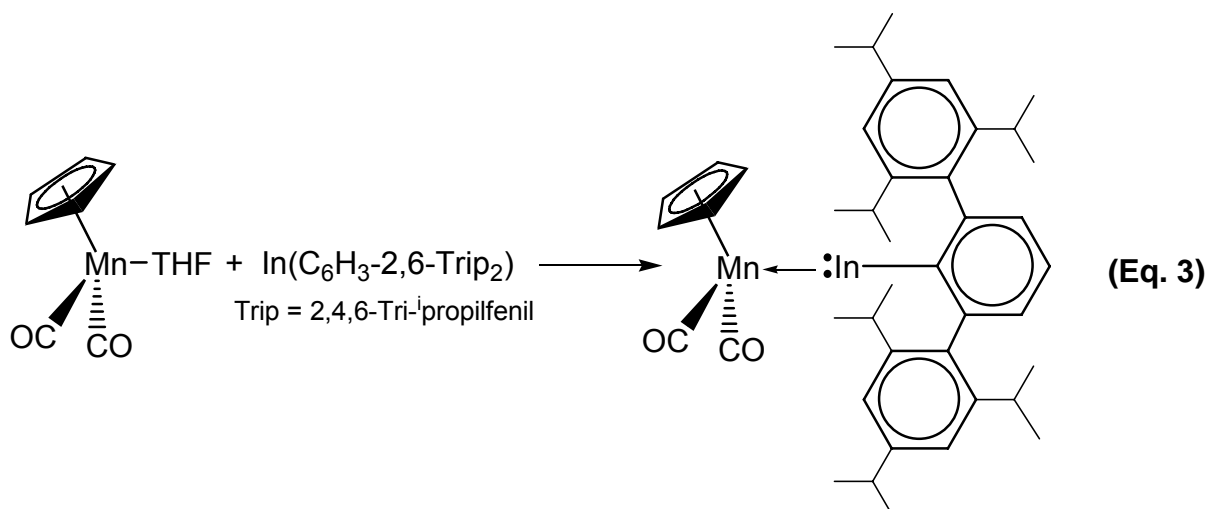


Figura 1. Cluster tetraédrico de índio(I) $\text{In}_4[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]_4$

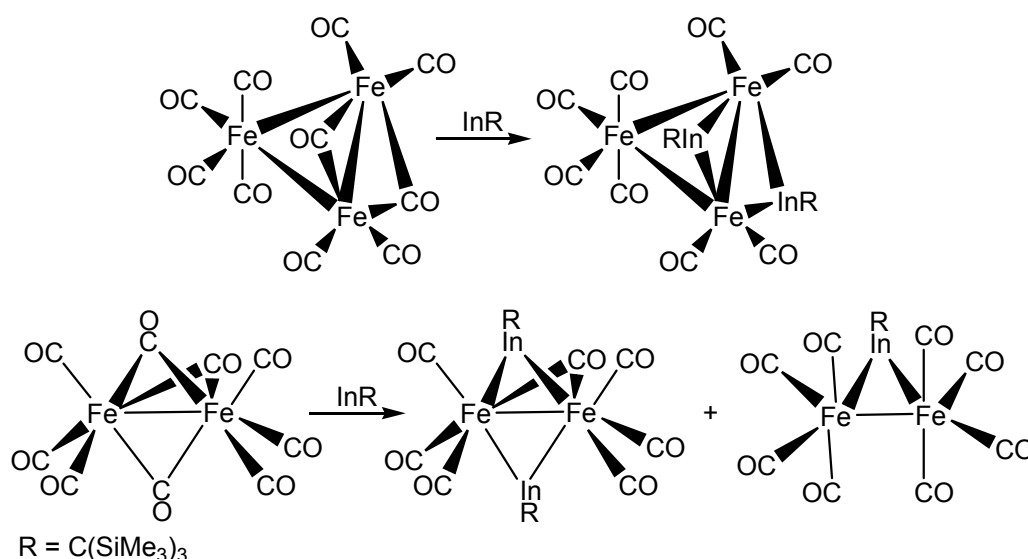
A estrutura de Lewis de compostos de índio(I), $(:\text{In-R})$, contém um par de elétrons isolado sugerindo que o centro metálico pode atuar como um sítio básico. Em concordância, a reação de $\text{In}(\text{C}_6\text{H}_3\text{-2,6-Trip}_2)$ com $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2\text{MnTHF}$ produz um aduto 1:1 derivado da substituição do éter orgânico na esfera de coordenação do metal de transição (Equação 3).¹⁰



⁹ Uhl, W.; Graupner, R.; Layh, M.; Schütz, U. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 493, C1.

¹⁰ Haubrich, S. T.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2202.

Evidências adicionais de que espécies de índio(I) atuam como bases de Lewis vêm das reações do fragmento monomérico $\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3$ do cluster tetraédrico $\text{In}_4[\text{C}(\text{SiMe}_3)_3]_4$ com carbonilas metálicas. Os complexos organometálicos de ferro mostrados no Esquema 1, que contém o fragmento $\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3$ substituindo carbonilas em ponte, foram preparados a partir das correspondentes carbonilas de Fe^0 . Uhl e colaboradores também descreveram a síntese do complexo tetraédrico $\text{Ni}[\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3]_4$ que é isoestrutural a $\text{Ni}(\text{CO})_4$. Estas reações, em que $\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3$ substitui os ligantes carbonilas, demonstram inequivocamente a isolobalidade entre compostos de índio(I) e monóxido de carbono.^{11, 12}

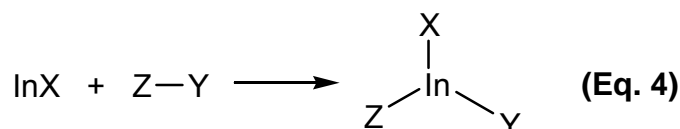


Esquema 1. Substituição de ligantes CO pelo fragmento $\text{InC}(\text{SiMe}_3)_3$ em carbonilas de Fe^0

A disponibilidade do par de elétrons em compostos de índio(I) sugere que estes devem participar de reações de inserção oxidativa. Esta propriedade vem sendo estudada sistematicamente em nosso laboratório. De fato, compostos de índio(I) inserem-se oxidativamente numa ligação química apropriada (Z-Y), levando à formação do correspondente produto de índio(III) (Equação 4). Os substratos mais apropriados para oxidação de compostos de índio(I) incluem dicalcogenetos, haletos metálicos, mono- e di-haletos geminais de alquila.⁵

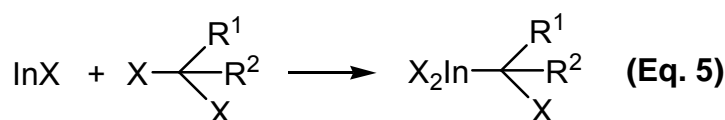
¹¹ Uhl, W.; Keimling, S. U.; Pohlmann, M.; Pohl, S.; Saak, W.; Hiller, W.; Neumayer, M. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5478.

¹² Uhl, W.; Pohlmann, M.; Wartchow, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 961.



A propriedade de inserção oxidativa permitiu que os haletos de índio(I) fossem empregados no desenvolvimento de metodologias para formação de ligações carbono-carbono e introduziu a utilização de sais de índio(I) em Química Orgânica. Embora a utilização de compostos de índio(I) em Síntese Orgânica ainda seja pouco explorada, já foram descritas na literatura algumas aplicações, tais como reações de bromocianometilação¹³, diclorocianometilação¹⁴, hidrosselenação¹⁵, hidroteluração¹⁶ e preparação de alqueno-nitrilas¹⁷.

Reações com di-haletos geminais de alquila produzem compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III) (Equação 5)¹⁸, os quais possuem propriedades que os credenciam como reagentes potenciais para aplicação em síntese orgânica. Estas reações de inserção são normalmente realizadas em condições suaves (agitação à temperatura ambiente) na presença de solventes coordenantes, tais como tetraidrofurano, dioxano e acetonitrila.



Estes compostos contêm um orbital p vazio associado ao elemento metálico. Ligações $p\pi - p\pi$ com elétrons provenientes de orbitais p do halogênio halometílico são plausíveis de ocorrer (Figura 2). Esta análise revela que o caráter eletrônico do carbono halogenometílico pode ser modulado através da escolha apropriada dos substituintes R^1 e R^2 . Espécies aptas a estabilizar carga positiva tornariam tais reagentes eletrofílicos, enquanto substituintes capazes de dissiparem a carga negativa no carbono halogenometílico, inerente de uma ligação metal-carbono, produziram reagentes com características nucleofílicas.⁵

¹³ Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Letters* **2000**, *41*, 5779.

¹⁴ Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4745.

¹⁵ Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Oliveira, C. A. F.; Peppe, C.; Zeni, G. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7921.

¹⁶ Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Peppe, C.; Zeni, G. *Synlett* **2003**, 1725.

¹⁷ Peppe, C.; Mello, P. A.; Das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2335.

¹⁸ Annan, T. A.; Tuck, D. G.; Khan, M. A.; Peppe, C. *Organometallics* **1991**, *10*, 2159.

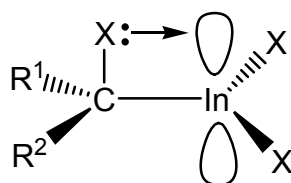
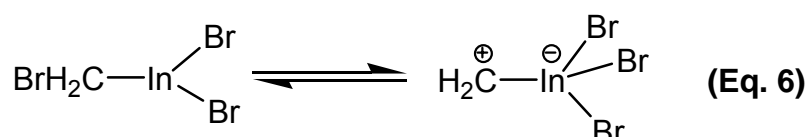
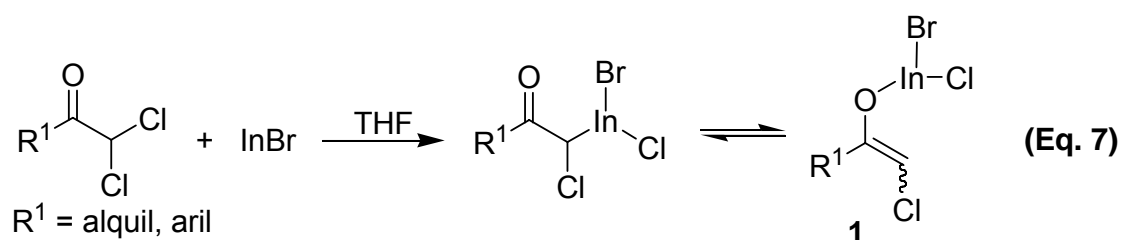


Figura 2. Estrutura dos compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III)

No composto $\text{Br}_2\text{InCH}_2\text{Br}$ obtido da reação entre brometo de índio(I) e dibromometano, por exemplo, o grupo CH_2 age como eletrófilo.eppe e colaboradores propõem que a distribuição de carga na molécula possa ser explicada pelas estruturas tautoméricas mostradas na Equação 6.¹⁹



Aqui discutiremos as propriedades de reagentes contendo o carbono halogenometílico com caráter nucleofílico. Especificamente, os compostos obtidos da reação de inserção oxidativa de InBr numa das ligações carbono-cloro de α,α -dicloroacetonas (Equação 7). As propriedades químicas desses compostos são compreendidas mais adequadamente ao considerarmos suas formas tautoméricas enólicas **1**.



Os enolatos **1** reagem com compostos carbonílicos. Tais reações serão discutidas nesta dissertação, focando principalmente os aspectos pertinentes à estereoquímica e aos mecanismos de reações.

¹⁹ Carvalho, A. B.; Maurera, M. A. M. A.; Nóbrega, J. A.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G.; Hernandez, M. Z.; Longo, E.; Sensato, F. R. *Organometallics* **1999**, *18*, 99.

Capítulo 3
RESULTADOS E DISCUSSÃO

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Introdução

Cetonas α -halogenadas são intermediários sintéticos muito úteis em Síntese Orgânica, sobretudo se espécies organometálicas são envolvidas nestas reações. Utilizamos como modelo principal para o nosso estudo as α,α -diclorocetonas, uma vez que tais compostos são bem menos investigados em reações de acoplamento com organometálicos que os análogos monoalogenados.

Nosso estudo iniciou-se com as reações de acoplamento entre α,α -diclorocetonas promovido por InBr, levando à formação de 1,4-butanodionas. O estudo do mecanismo desta reação, o qual será detalhado posteriormente, permitiu-nos vislumbrar a possibilidade de realizar uma série de outras reações e adentrar na síntese estereosseletiva de moléculas orgânicas.

Atualmente a Síntese Orgânica está fortemente atrelada à estereoquímica. Certamente, o aspecto mais importante da síntese de moléculas orgânicas contendo centros estereogênicos seja o controle estereoquímico. Desta forma é fundamental a compreensão dos processos envolvidos em uma reação estereosseletiva para que se possa direcionar a síntese, de forma planejada, para um determinado estereoisômero ou ainda fazer uma modelagem para reações similares.

Nas reações estereosseletivas o mecanismo oferece alternativas para que a reação possa proceder ou pelo caminho mais favorável (controle cinético) ou pelo caminho que leve ao estereoisômero mais estável como produto majoritário (controle termodinâmico). Assim, o resultado estereoquímico é determinado pelas diferenças de energia livre dos estados de transição diastereoisoméricos ($\Delta\Delta G^\ddagger$) ou dos produtos ($\Delta\Delta G^0$). Estas diferenças geralmente podem ser estimadas de modo qualitativo pela inspeção de modelos descritos na literatura.²⁰

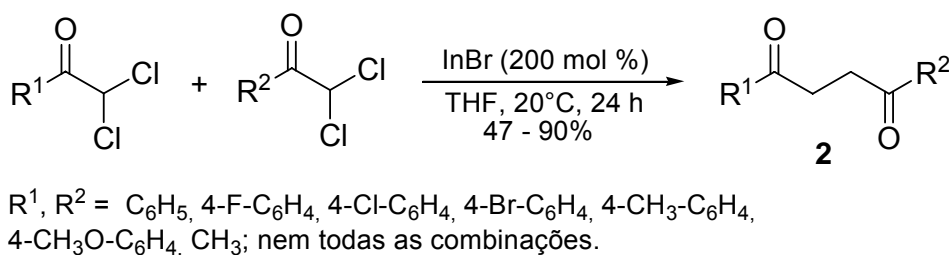
Propomos discutir, através da utilização de modelos adequados, os mecanismos das reações de acoplamento entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovidas por brometo de índio(I). Especificamente, abordaremos a importância da geometria dos enolatos para a diastereosseletividade da reação tipo-aldol de

²⁰ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, 1994, cap. 12.

formação das α -cloro- β -hidróxi-cetonas e a sua conversão às respectivas *trans*-oxiranas, bem como, a formação estereosseletiva de cetonas (*E*)- α,β -insaturadas.

3.2 Reações de Acoplamento entre α,α -Diclorocetonas Promovidas por Brometo de Índio(I)

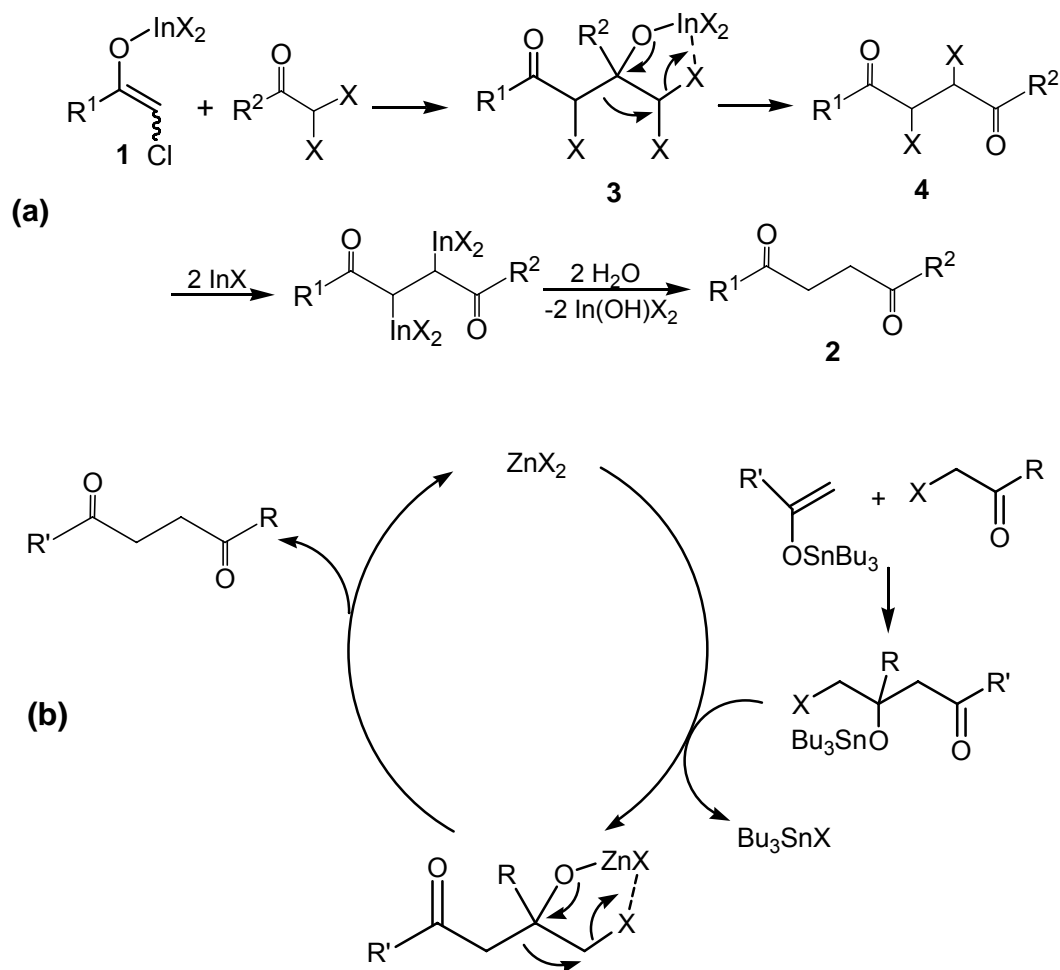
Na ausência de outros eletrófilos, enolatos **1** gerados de α,α -diclorocetonas e InBr, em THF, produzem a correspondente 1,4-butanodiona **2** (Esquema 2).²¹ 1,4-Diaril-1,4-butanodionas simétricas e não simétricas (com relação aos grupos arilas) e 1-aril-1,4-pentanodionas foram obtidas com rendimentos entre razoáveis e ótimos. No entanto, a formação de 2,5-hexanodiona a partir de α,α -dicloroacetona não foi observada, pelas razões que discutiremos abaixo.



Esquema 2. Acoplamento entre α,α -diclorocetonas promovido por InBr: Síntese de 1,4-butanodionas

Enolatos **1** não apresentam quaisquer sinais de reação com cloreto de alila e 2-cloro-acetato de etila, sugerindo que a formação de **2** não ocorre via substituição nucleofílica de um dos substituintes cloro de uma segunda molécula da cetona diclorada. Isto determina que o segundo sítio eletrofílico da cetona diclorada, ou seja, a carbonila, é na verdade o sítio ativo. O acoplamento do enolato **1** neste sítio seguido do rearranjo indicado no intermediário **3** gera a 2,3-dicloro-1,4-butanodiona **4**, que é reduzida ao produto final de reação **2** pelo excesso de InBr presente (Esquema 3a).

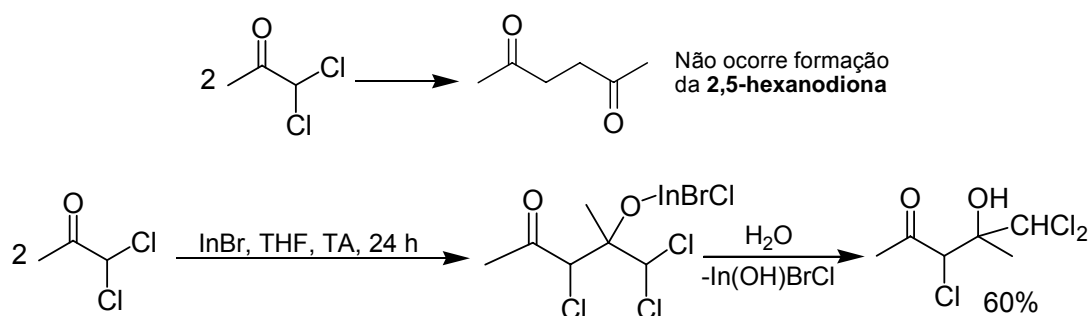
²¹ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 1187.



Esquema 3. Mecanismo de formação das 1,4-butanodionas **2**: (a) envolvendo enolato de índio; (b) enolato de estanho, catalisada por ZnX_2

Tal descrição mecanística é similar à descrita para o acoplamento de enolatos de estanho análogos com compostos α -cloro-carbônicos, catalisada por haletos de zinco (Esquema 3b).²² Evidência adicional de suporte foi obtida quando isolamos o produto 3,5,5-tricloro-4-hidroxi-4-metil-pentan-2-ona, do intermediário **3**, proveniente da reação entre α,α -dicloroacetona e $InBr$ ($R = CH_3$) (Esquema 4).

²² Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8282.



Esquema 4. Reação entre α,α -dicloroacetona e InBr: Formação de 3,5,5-tricloro-4-hidroxi-4-metil-pentan-2-ona

Caracterizada a rigorosa seletividade química do enolato de índio **1** para carbonilas, perante ligações carbono-halogênio, visualizamos a possibilidade concreta de efetuar acoplamentos do enolato **1** com outros compostos carbonílicos mais eletrofílicos (aldeídos) que as α,α -dicloroacetonas utilizadas.

3.3 Acoplamento Tipo-Aldol entre α,α -Dicloroacetonas e Aldeídos Promovido por Brometo de Índio(I)

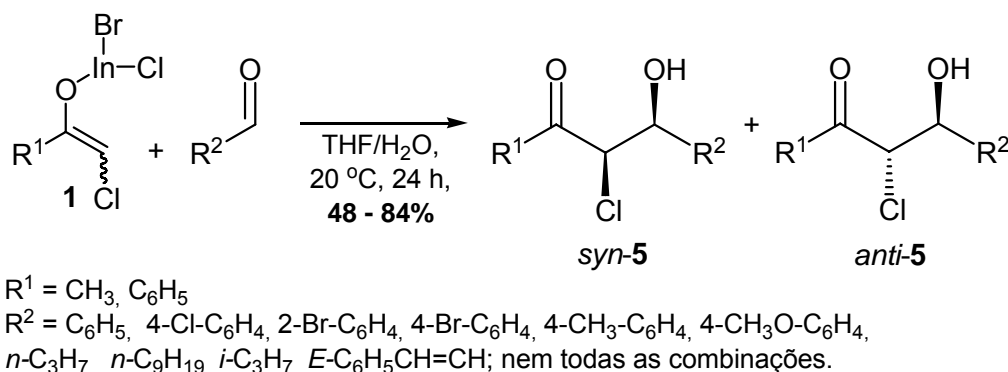
Reações do tipo-aldol estão entre os mais importantes métodos para formação de ligações carbono-carbono, fornecendo produtos com no mínimo dois grupos funcionais úteis para futuras transformações. Além disso, a sua utilidade sintética decorre principalmente da geração de novos centros estereogênicos no produto e dos altos níveis de estereosseletividade que podem ser atingidos através de controle cinético ou termodinâmico. A diastereosseletividade da reação depende de vários fatores, notadamente as condições reacionais, a geometria do enolato, os substituintes ligados ao enolato e ao aldeído e o metal envolvido.²³

Aldeídos são transformados em derivados de 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas **5** pela ação de enolatos de índio **1** obtidos de uma α,α -dicloroacetona $R^1COCHCl_2$ (Esquema 5)²⁴. A reação pode ser conduzida, alternativamente, em THF anidro ou THF/H₂O. Os produtos **5** são isolados como uma mistura de um par de diastereoisômeros. Rendimentos de reações e proporção relativa entre os diastereoisômeros dependem da presença de água no solvente. Reações em meio anidro produzem rendimentos menores (25 - 32%) com leve predominância do

²³ a) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, 214, 395; b) Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8032.

²⁴ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, 605.

diastereoisômero *anti* (*syn:anti* < 2:3). Aquelas efetuadas numa mistura THF/H₂O produzem rendimentos entre 48 a 84% e com razão *syn:anti* variando de 1:1 até 9:2.



Esquema 5. Acoplamento tipo-aldol entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por InBr: Síntese de derivados 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas **5**

A estereoquímica dos produtos **5** foi assinalada com base em espectroscopia de RMN e confirmada por difração de raios-X. Os diastereoisômeros (*syn* + *anti*)-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona foram separados por coluna cromatográfica. Os espectros de ¹H RMN dos dois estereoisômeros mostram o par de dubletos característicos de um sistema A-X para os prótons ligados aos carbonos assimétricos nas posições α - e β -carbonílicas [*syn* = δ (CDCl₃): 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz); 5,73 (singleto largo) (Figura 7 – Apêndice, pág. 35); *anti* = δ (CDCl₃): 5,43 (d, *J* = 6,3 Hz); 5,63 (d, *J* = 6,3 Hz) (Figura 9 – Apêndice, pág. 36)]. Monocristais do diastereoisômero com *J* = 1,8 Hz foram cuidadosamente formados em uma mistura hexano/diclorometano e a estrutura deste composto foi determinada por difração de raios-X. Esta análise comprovou a estrutura de *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona (Figura 3)*. Evidentemente, a estereoquímica de todos os demais pares de diastereoisômeros foi assinalada à luz destes resultados.

* Dados cristalográficos do composto *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre com o registro CCDC 287226.

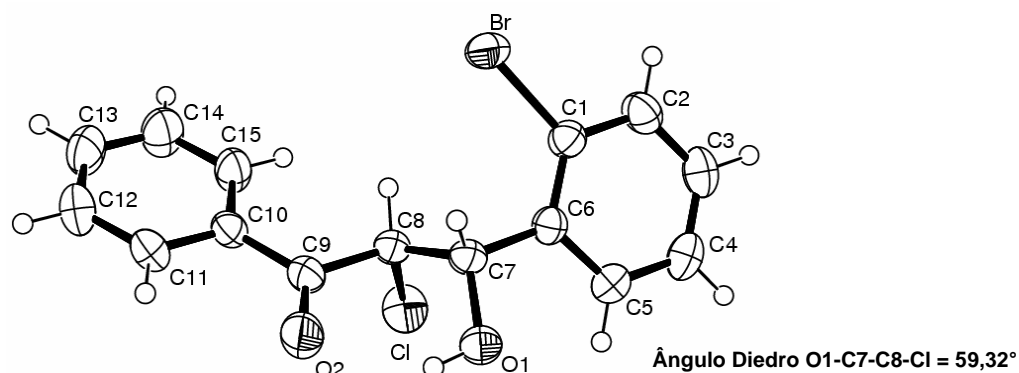
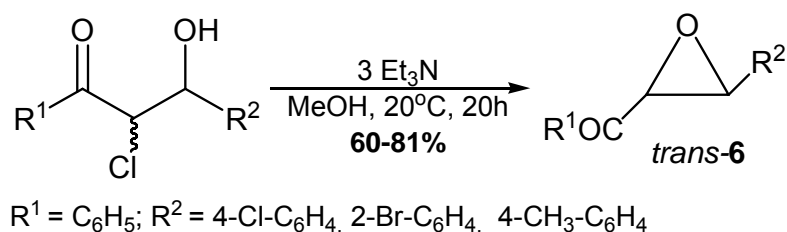


Figura 3. Estrutura molecular de *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona

Independentemente, *syn* e *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona foram tratados com um excesso de 3 equivalentes molares de trietilamina em metanol por 20 horas. Tal procedimento produziu *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana **6** em ambos os casos (81% a partir isômero *syn* e 72% a partir isômero *anti*). Subprodutos desta reação foram α -cloroacetofenona e 2-bromobenzaldeído (< 20%). A generalidade deste processo foi verificada em alguns outros casos e, sem exceção, foi sempre isolado apenas um único isômero do epóxido: o diastereoisômero *trans* (Esquema 6).²⁴



Esquema 6. Reação de formação das oxiranas **6**

A assinalação da estereoquímica *trans* destas oxiranas é inquestionável, uma vez que o espectro de ¹H RMN mostra o par de dubletos característicos para os prótons ligados ao anel epóxido [δ (CDCl₃): 4,08 (d, $J = 1,9$ Hz); 4,27 (d, $J = 1,9$ Hz)] (Figura 11 – Apêndice, pág. 37) e a estrutura de *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana ainda foi confirmada através de difração de raios-X em monocristal (Figura 4)*.

* Dados cristalográficos do composto *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Centre com o registro CCDC 287227.

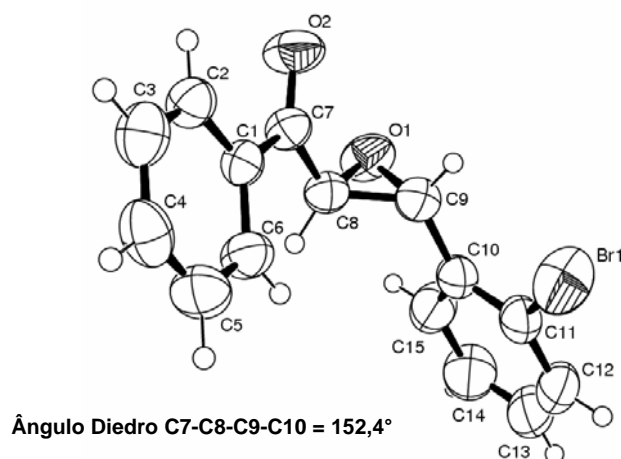
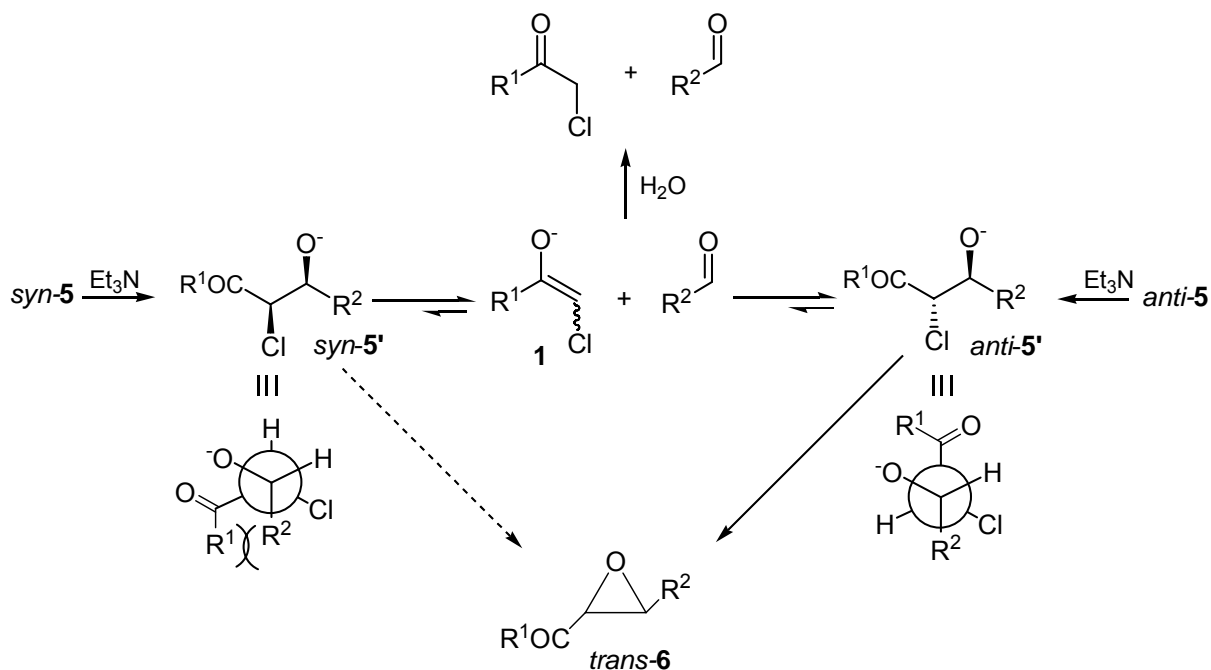


Figura 4. Estrutura molecular de *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana.

Reações de fechamento de anel de derivados de 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-ona **5** para as correspondentes oxiranas **6** ocorrem segundo um mecanismo de reação S_N2 e, portanto exige uma relação *anti*-periplanar entre o nucleófilo (ânion óxido) e o grupo abandonador (cloreto). Tal conformação estereoquímica impõe grande repulsão estérica entre os grupos R^2 e COR^1 no caso do diastereoisômero *syn*. Como consequência, o aldolato *syn*-**5'** é convertido em seu isômero *anti*-**5'** através de um processo de reação tipo retro-aldol (Esquema 7). Esta interpretação inclusive justifica os subprodutos isolados.²⁵



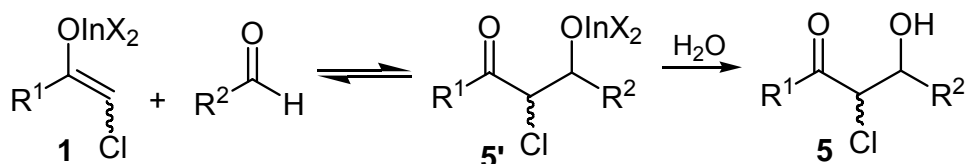
Esquema 7. Mecanismo da reação de fechamento de anel de compostos **5** para a correspondente oxirana **6**

²⁵ Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.

Evidência experimental adicional para o equilíbrio proposto foi obtida de um experimento idealizado para o fechamento do anel a partir de *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona forçando uma situação em que a reação de epoxidação não se completasse integralmente (são necessárias 20 horas para a reação se completar). Este composto (1mmol) e trietilamina (3 mmol) foram agitados em metanol a 10°C por 7 horas e a mistura reacional foi analisada por espectroscopia de RMN de ^1H (em CDCl_3) (Figura 15 – Apêndice, pág. 39). As seguintes substâncias constituíam a mistura: 2-bromobenzaldeído, α -cloroacetofenona, *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona, *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona, *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana e Et_3NHCl . A mesma mistura de produtos foi detectada de um experimento análogo com o diastereoisômero *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona.

A determinação deste equilíbrio que interconverte os isômeros *syn* e *anti* dos aldolatos **5'** é responsável pela rigorosa estereosseletividade verificada nas reações de condensação e fechamento de anel tipo-Darzens que levam as oxiranas **6** e ainda permite chegar a algumas conclusões sobre as reações de acoplamento de α,α -diclorocetonas com compostos carbonílicos mediadas por sais de índio(I).

A efetividade do processo depende do deslocamento do equilíbrio de acoplamento tipo-aldol para a formação dos aldolatos de índio **5'** (Esquema 8). Melhora deste parâmetro foi de fato obtida quando se realiza a reação em meio aquoso, que leva a rendimentos muito superiores quando comparados às reações em meio anidro.



Esquema 8. Acoplamento tipo-aldol: Formação do aldolato de índio **5'**

Aumento de efetividade, além daquele obtido para reações em meio aquoso, depende de um exame detalhado nos aspectos eletrônicos do estado de transição envolvido no equilíbrio. Embora, propostas de estados de transição não sejam matéria simples, acreditamos que o estado de transição cíclico de seis membros representado na Figura 5 está realmente envolvido no processo. Os

substituintes relevantes e capazes de afetar significativamente as características eletrônicas do estado de transição são R^1 e R^2 . Neste momento é importante retornar aos valores experimentais de rendimentos de reação obtidos de reações envolvendo α,α -dicloroacetofenona e α,α -dicloroacetona com aldeídos alifáticos e aromáticos contendo substituintes de natureza eletrônica distintas. Como regra geral, reações envolvendo α,α -dicloroacetofenona produzem rendimentos maiores que as análogas com α,α -dicloroacetona, sugerindo que a natureza retiradora de elétrons de $R^1 = C_6H_5$ diminuiria a densidade eletrônica no grupo carbonila dificultando a formação da ligação iminente entre o centro metálico e o oxigênio carbonílico, que determina a reação retro-aldol. A dependência da efetividade do processo com relação ao substituinte R^2 proveniente do aldeído não é tão acentuada quanto à dependência do substituinte R^1 proveniente da dicloroacetona. Observamos rendimentos levemente superiores em reações com aldeídos aromáticos.

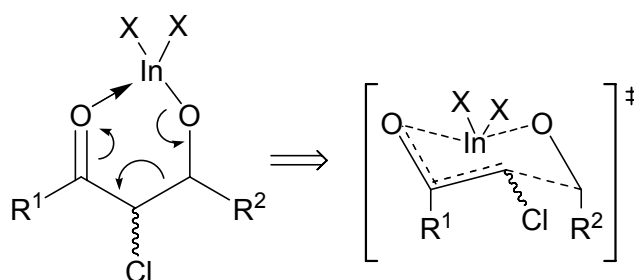
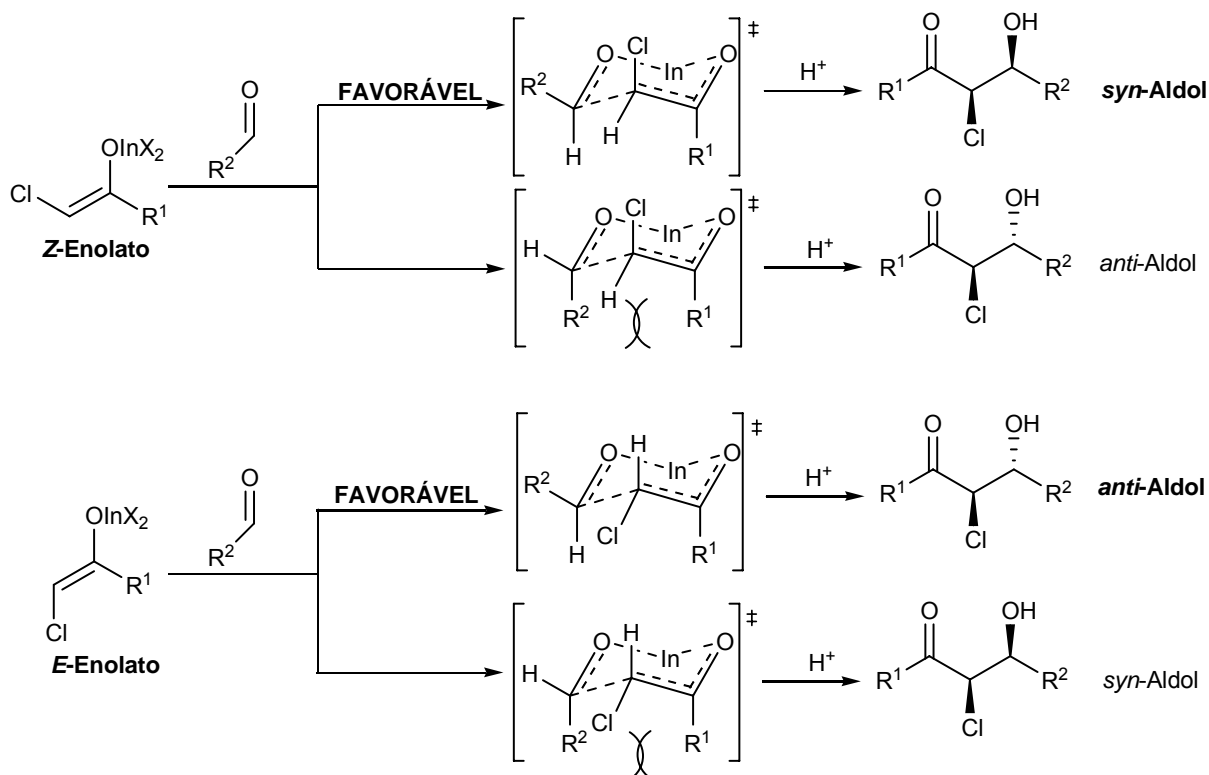


Figura 5. Estado de transição da reação retro-aldol

O controle mais efetivo da estereosseletividade dos acoplamentos dos enolatos **1** com aldeídos necessariamente envolve a determinação da estereoquímica dos enolatos e dos fatores termodinâmicos e cinéticos que relacionam as duas possíveis geometrias. Muitos estados de transição hipotéticos foram formulados para explicar a estereoquímica de reações tipo-aldol. O modelo mais difundido é o estado de transição cíclico de 6-membros (cadeira) proposto por Zimmerman e Traxler.²⁶ O modelo de Zimmerman-Traxler assume que a nova ligação carbono-carbono é parcialmente formada gerando um estado de transição cíclico de 6 membros em conformação cadeira, onde os dois átomos de oxigênio

²⁶ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

estão coordenados ao metal. Em consequência de duas simetrias possíveis para o enolato (*Z* e *E*)^{*} e que cada um destes pode interagir com ambas as faces do aldeído, existem quatro possíveis estados de transição para uma condensação aldólica (Esquema 9).^{20, 23}



Esquema 9. Estados de transição de Zimmerman-Traxler para reações do tipo-aldol

Considerando que as interações estéricas 1,3-diaxiais entre os substituintes R^1 e R^2 são dominantes, principalmente quando o enolato possuir substituintes R^1 volumosos, o modelo prevê que a formação do aldol *syn* é energeticamente favorável quando o enolato tem geometria *Z*. Semelhantemente o aldol *anti* será produzido preferencialmente a partir do enolato *E*. Este modelo é muito utilizado e faz previsões sensatas na maioria dos casos.^{20, 23}

Sabendo que as reações de acoplamento de α,α -diclorocetonas com aldeídos em meio aquoso produzem, predominantemente, o diastereoisômero *syn* do produto 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-ona, enquanto em meio anidro, sob condições de reversibilidade da reação de acoplamento, o isômero majoritário é o *anti*, é sensato concluir que o enolato de simetria *Z* é o isômero mais abundante em reações

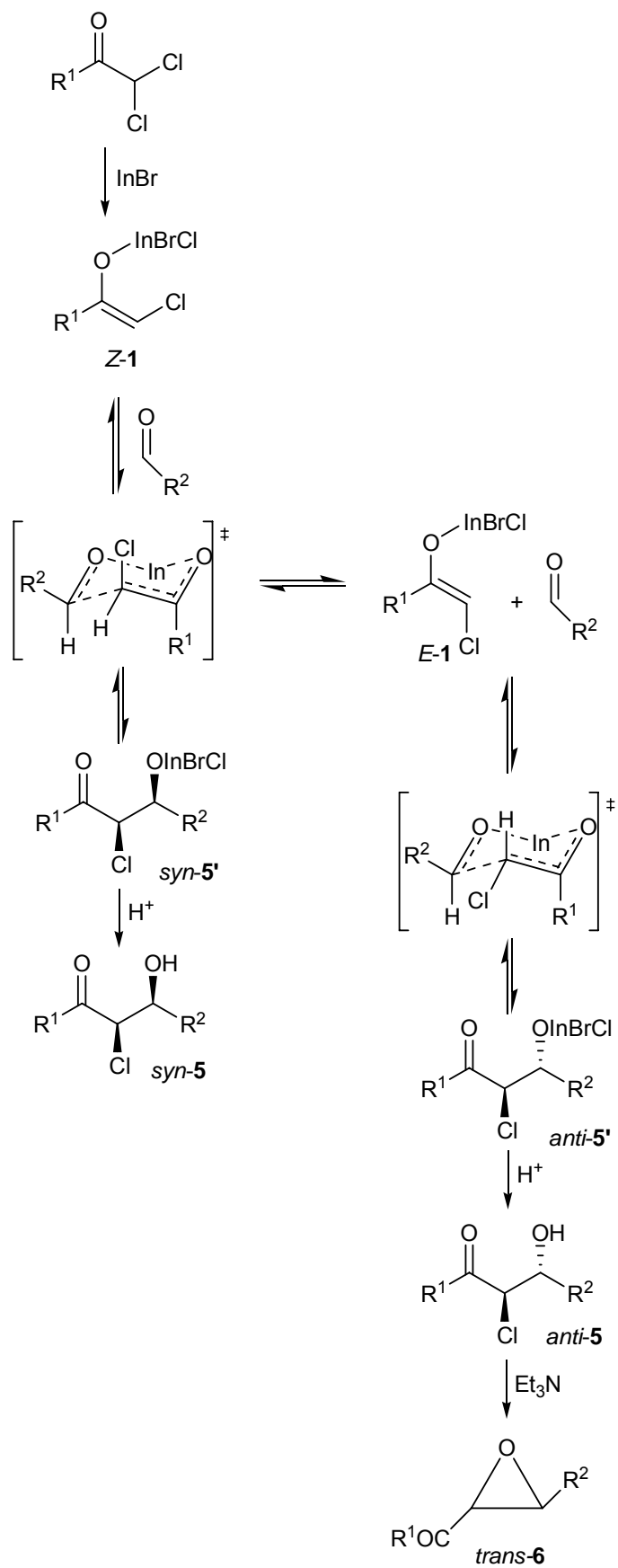
* Ao descrever a geometria de enolatos, *E* e *Z* referem-se à relação do oxigênio com o maior grupo ligado ao carbono α adjacente da dupla ligação.

controladas por fatores cinéticos, enquanto o de simetria *E* é o mais importante sob condições termodinâmicas.

A soma dos dados discutidos acima permite propor o mecanismo de reação representado no Esquema 10, onde o enolato de índio **1** de estereoquímica *Z* é gerado preferencialmente sob condições cinéticas. Acoplamento com o eletrófilo carbonílico gera o aldolato de índio *syn-5'*, que em meio aquoso responde pela produção preferencial dos compostos *syn-2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas* **5**. Sob condições anidras, a reação retro-aldol relacionando os enolatos **1** e os aldolatos *syn-5'* é operante, produzindo então o enolato termodinamicamente mais estável *E-1*, que responde pela formação estereosseletiva dos produtos *anti-5* e exclusiva dos epóxidos *trans-6*.

Baba e colaboradores relataram observações similares às nossas em reações de redução aldólica 1,4 de cetonas α,β -insaturadas com hidreto de índio, onde o enolato de índio com geometria *Z* é preferencialmente formado em meio aquoso e o de geometria *E* em meio anidro.²⁷

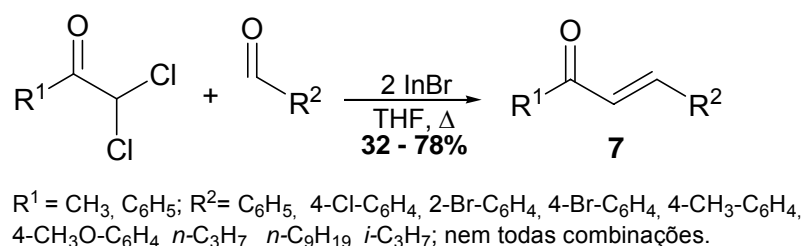
²⁷ Inoue, K.; Ishida, T.; Shibata, I.; Baba, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283.



Esquema 10. Mecanismo do acoplamento tipo-aldol entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I)

3.4 Acoplamento Tipo-Aldol Seguido de Eliminação entre α,α -Dicloroacetonas e Aldeídos Promovido por Brometo de Índio(I)

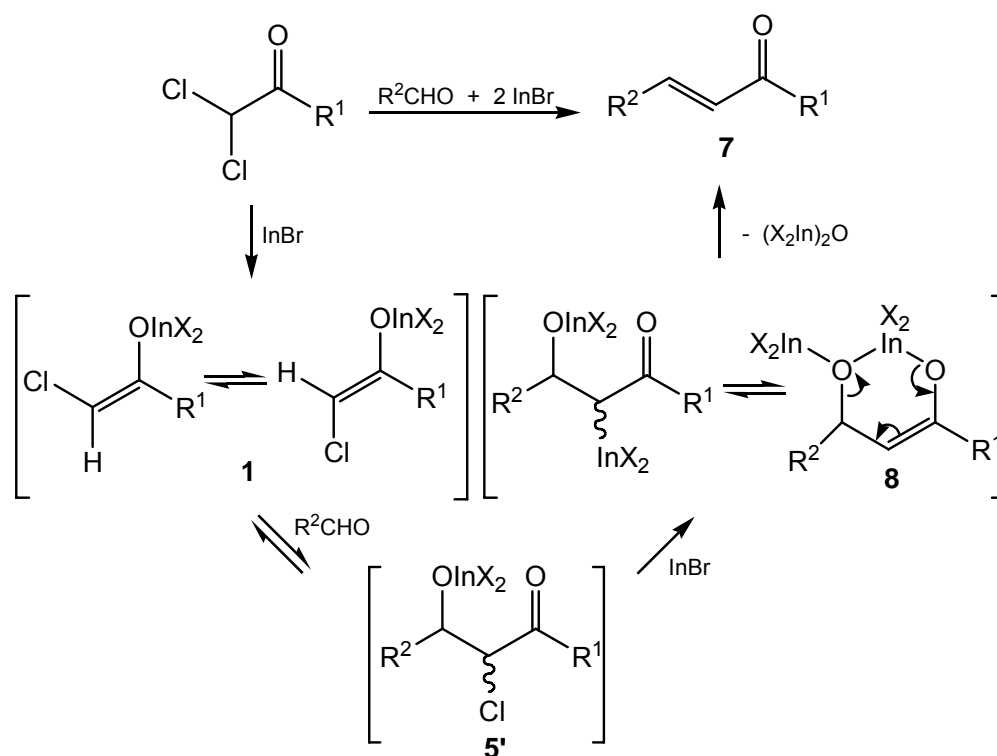
α,α -Dicloroacetonas e aldeídos reagem, na presença de dois equivalentes molares de InBr, formando cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **7** (Esquema 11) com rigorosa estereoseletividade.²⁸



Esquema 11. Acoplamento seguido de eliminação entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por InBr: Síntese de cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **7**

Caracterizado o acoplamento de quantidades equivalentes do enolato **1** e aldeídos conforme discutido anteriormente, visualizamos esta reação como parte de um processo de reações seqüenciais, no qual o segundo equivalente molar de InBr requerido insere-se oxidativamente na ligação carbono-cloro do aldolato de índio **5'** resultante do acoplamento primário, seguido da extrusão do oxigênio do aldeído, via um intermediário cíclico de 6-membros **8** (Esquema 12).

²⁸ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5868.



O aspecto estereoquímico relevante no presente processo é que embora o aldolato **5'** exista em duas formas diastereoisoméricas, em virtude da transformação do diastereoisômero *syn* no estereoisômero *anti* que é termodinamicamente mais estável, a enona **7**, de simetria *E*, é obtida com rigorosa estereosseletividade. Isto pode ser compreendido considerando-se um estado de transição cíclico de 6-membros em cadeira **8** descrito na Figura 6. A conformação **8A**, com substituintes R^1 e R^2 relacionados equatorialmente minimizando as interações repulsivas, é mais estável e determina a formação exclusiva das enonas de estereoquímica *E*.²⁹

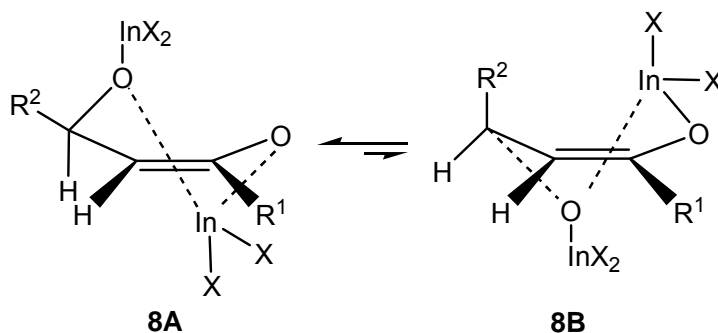


Figura 6. Estado de transição da reação de formação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **7**

²⁹ a) Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111; b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837.

Capítulo 4
PARTE EXPERIMENTAL

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Procedimentos Gerais

Os solventes e reagentes utilizados foram previamente tratados de acordo com os métodos descritos na literatura.³⁰ Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia preparativa em coluna eluída em mistura de hexano e acetato de etila, nas proporções adequadas para cada caso, utilizando sílica-gel Vetec (70-230 mesh). Avaliação preliminar de pureza foi feita através de cromatografia em camada delgada (CCD) e, posteriormente, confirmada por métodos espectroscópicos e por cromatografia gasosa. Para CCD foram utilizadas placas de sílica-gel comerciais Alugram (Macherey-Nagel) reveladas em luz ultravioleta, vapor de iodo e solução de vanilina/ácido sulfúrico.

Todos os produtos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear (^1H e ^{13}C). Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram registrados em aparelhos Bruker DPX 200 e DPX 400 (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos (δ) estão expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao pico residual do tetrametilsilano (0,0 ppm) no caso do espectro de hidrogênio e em relação ao pico central do CDCl_3 (77 ppm) no caso do espectro de carbono. Quando possível, também foram caracterizados por espectrometria de massas. Espectros de massa foram obtidos em vários espectrômetros de baixa resolução operando a 70 eV, acoplados a cromatógrafos a gás, em diversas universidades que forneceram as análises.

As estruturas cristalinas foram determinadas por difração de raios-X em monocristal em um aparelho Bruker Kappa APEX-II (Departamento de Química – UFSM). A solução das estruturas foram obtidas empregando-se métodos diretos pelo SHELXS-97 (*Program for Crystal Structure Solution*). A coleta de dados por difração de raios-X e o cálculo estrutural foram uma gentileza do Prof. Dr. Robert Alan Burrow.

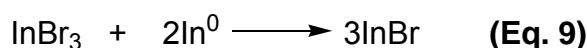
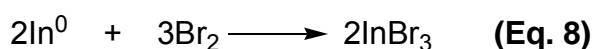
Os procedimentos gerais para a preparação das 1,4-butanodionas **2**, dos derivados 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-onas **5** e a sua conversão nas respectivas

³⁰ Perrin, D. D.; Armarego W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, Grã-Bretanha, 1988.

oxiranas **6** e a preparação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **7** estão descritos nas referências 21, 24 e 28, respectivamente (ver Anexos).

4.2 Preparação de Brometo de Índio(I) ³¹

A preparação do brometo de índio(I) envolve duas etapas. A primeira consiste na preparação do brometo de índio(III) (Equação 8) e a segunda é a redução deste a brometo de índio(I) (Equação 9).



Na primeira etapa funde-se índio metálico (11,5 g; 100 mmol) em um balão de 3 bocas sob atmosfera inerte de gás nitrogênio. Posteriormente carregou-se bromo elementar, em excesso, diluído em nitrogênio. O brometo de índio(III) (sólido cristalino branco) formado sublima nas paredes do balão e em coluna de vidro acoplada ao mesmo. Remove-se o brometo de índio(III) do balão (33,7 g; 95 mmol; 95%), transferindo-o para uma ampola de vidro. Todo o manuseio do brometo de índio(III) é realizado sob atmosfera inerte, pois o mesmo é sensível ao ar. Na segunda etapa, adiciona-se à ampola dois equivalentes de índio metálico (21,85 g; 190 mmol). A ampola é então selada sob vácuo e levada a um forno com temperatura aproximada de 450 °C por 24 horas. A reação é quantitativa, obtém-se 54,6 g de brometo de índio(I) (sólido vermelho) (280 mmol, 98%).

4.3 Preparação de (*syn* + *anti*)-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona

Em um tubo Schlenk, previamente flambado sob vácuo, foram dissolvidos 185 mg (1 mmol) de 2-bromobenzaldeído e 189 mg (1 mmol) de α,α -dicloroacetofenona em 2 mL de THF anidro. Sobre esta solução adicionou-se 195 mg (1mmol) de InBr e 20 μL (\sim 1 mmol) de H₂O destilada. A mistura ficou em agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N₂) durante 10 horas. A evolução da

³¹ Contreras, J. D. *Ph. D. Thesis*, Simon Fraser, 1974.

reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H₂O e extraiu-se com 50 mL de acetato de etila. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e evaporado. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila 100:2. Isolou-se 140 mg (0,41 mmol, 41%) de *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona [RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,09 (s, largo, 1 H); 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H); 5,73 (s, largo, 1 H); 7,21 – 7,25 (m, 1 H); 7,41 – 7,44 (m, 1 H); 7,52 – 7,58 (m, 3 H); 7,65 – 7,69 (m, 1 H); 7,77 – 7,80 (m, 1 H); 8,05 – 8,07 (m, 2 H); RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 58,01; 71,08; 121,06; 127,45; 128,91; 129,21; 129,62; 130,17; 132,38; 133,86; 134,48; 137,71; 195,55] (Figura 7 e 8 – Apêndice, pág. 35) e 140 mg (0,41 mmol, 41%) de *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona [RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,5 (s, largo, 1 H); 5,43 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H); 5,63 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H); 7,01 – 7,53 (m, 7 H); 7,80 – 7,84 (m, 2 H); RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 56,11; 74,21; 123,10; 127,74; 128,72; 128,73; 128,85; 129,83; 132,88; 134,18; 134,74; 138,16; 194,39] (Figura 9 e 10 – Apêndice, pág. 36).

4.4 Cristalização de (*syn*)-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona

O composto *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona (100 mg) foi dissolvido com aproximadamente 1 mL de CH₂Cl₂ em um tubo de ensaio. Adicionou-se 3 mL de hexano e, após algumas horas em repouso, observou-se a formação de cristais incolores.

4.5 Preparação e Cristalização de *trans*-2-Benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana

Em um tubo Schlenk, previamente flambado sob vácuo, foram dissolvidos 85 mg (0,25 mmol) de (*syn*)- ou (*anti*)-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona em 2 mL de metanol anidro. Sobre esta solução adicionou-se 105 μL (0,75 mmol) de Et₃N destilada. A mistura ficou em agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte (N₂) durante 20 horas. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H₂O e extraiu-se com 30 mL de acetato de etila. O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e

evaporado. O óleo resultante foi purificado por coluna cromatográfica em sílica-gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/Et₃N 100:1. Isolou-se 61 mg (0,20 mmol, 81%) de *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana partindo do isômero *syn* e 54 mg (0,18 mmol, 72%) partindo do isômero *anti* [RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H); 4,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H); 7,12 – 7,60 (m, 7 H); 7,96 – 8,01 (m, 2 H). RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 59,21; 59,99; 122,48; 126,41; 127,78; 128,40; 128,79; 130,00; 132,42; 133,99; 135,33; 135,40; 192,69] (Figura 11 e 12 – Apêndice, pág. 37).

O composto *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana (50 mg) foi dissolvido com aproximadamente 0,5 mL de CH₂Cl₂ em um tubo de ensaio. Adicionou-se 3 mL de hexano e, após algumas horas em repouso, observou-se a formação de cristais incolores.

4.6 Reação de Verificação do Equilíbrio Retro-aldol

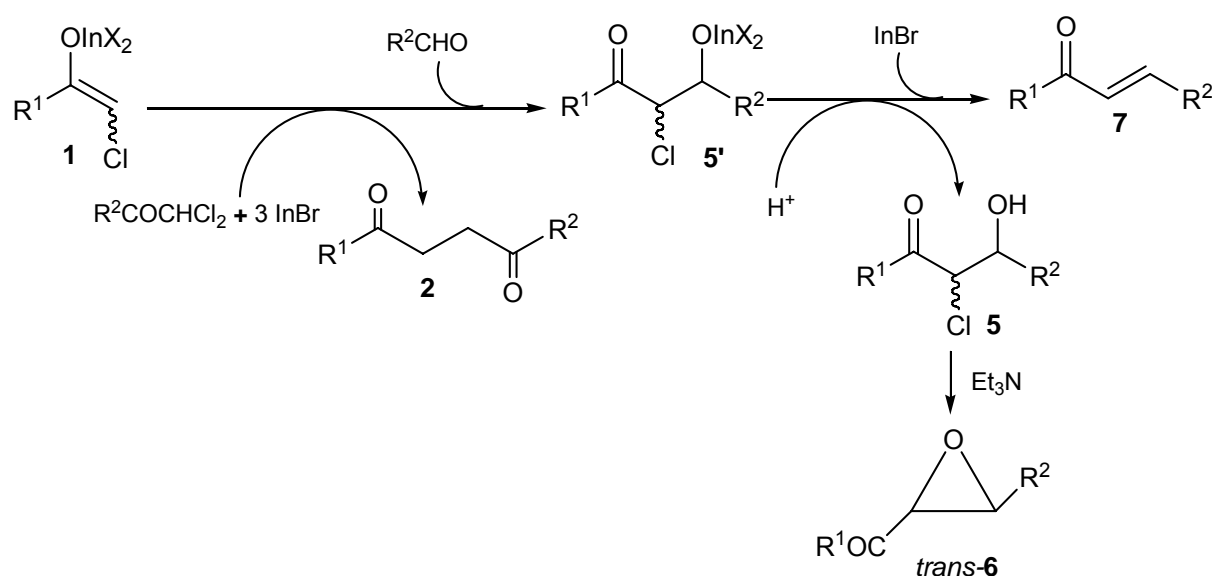
Em um tubo Schlenk, previamente flambado sob vácuo, foram dissolvidos 85 mg (0,25 mmol) de *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona em 2 mL de metanol anidro. Sobre esta solução adicionou-se 105 μL (0,75mmol) de Et₃N destilada. A mistura ficou em agitação magnética a 10°C e sob atmosfera inerte (N₂) durante 7 horas. Então evaporou-se o solvente e dissolveu-se o óleo obtido em CDCl₃. A mistura reacional foi analisada por espectroscopia de ¹H RMN (em CDCl₃) (Figura 15 – Apêndice, pág. 39). As seguintes substâncias constituíam a mistura: 2-bromobenzaldeído, α-cloroacetofenona, *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona, *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona, *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana e Et₃NHCl. A mesma mistura de produtos foi detectada de um experimento análogo com o diastereoisômero *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona.

Capítulo 5

CONCLUSÕES

5 CONCLUSÕES

O enolato de índio **1**, obtido da inserção oxidativa de InBr em uma das ligações carbono-cloro de α,α -diclorocetonas, pode ser utilizado para diferentes propósitos: acoplamento com uma segunda molécula de diclorocetona produz, após redução com excesso de InBr, as correspondentes butanodionas **2**; condensações com diferentes aldeídos levam aos produtos derivados de 2-cloro-3-hidroxi-propan-1-ona **5**, que por sua vez são facilmente transformados nos epóxidos **6**. Os aldolatos de índio **5'** são transformados nas enonas **7** pela reação com um equivalente extra de InBr (Esquema 13), em um processo de reações seqüenciais que envolve acoplamento com um aldeído seguido de eliminação com extrusão do oxigênio do aldeído. Apesar dos aldolatos de índio **5'** serem produzidos como uma mistura diastereoisomérica (*syn* + *anti*), tantos os epóxidos *trans*-**6** quanto as *E*-enonas **7** são produzidos com absoluto rigor estereosseletivo.



Esquema 13. Reações seqüenciais derivadas do enolato de índio **1**

Estes detalhes experimentais são perfeitamente acomodados numa interpretação mecanística de reação que incorpora os seguintes fatos: o enolato **1** de simetria *Z* é formado sob condições cinéticas. Este enolato isomeriza-se para o correspondente composto *E*, através de um equilíbrio retro-aldol, quando reações com aldeídos são executadas sob condições anidras. Os aldolatos de índio **5'**

obtidos nestas condições anidras não apresentam qualquer tendência para reações de fechamento de anel para os correspondentes epóxidos **6**, que são gerados apenas a partir dos álcoois **5** através da ação de uma base. A formação exclusiva dos epóxidos *trans-6* é mais uma evidência que confirma o equilíbrio retro-aldol evocado e que relaciona os diastereoisômeros dos aldolatos *syn* e *anti*. A estabilidade dos aldolatos de índio **5'** frente a reações de fechamento de anel atesta o alto caráter oxifílico do estado de oxidação +III deste metal e permite a extensão do processo de reações seqüenciais que culminam na formação das *E*-enonas **7**.

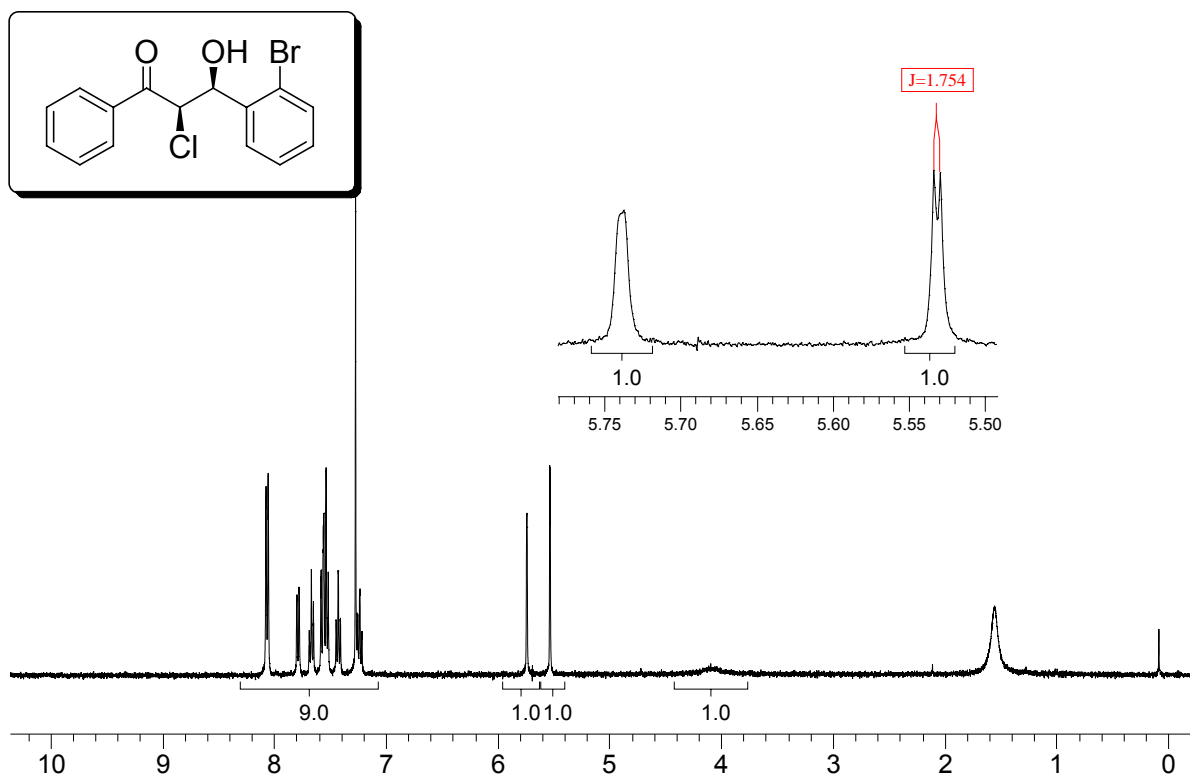
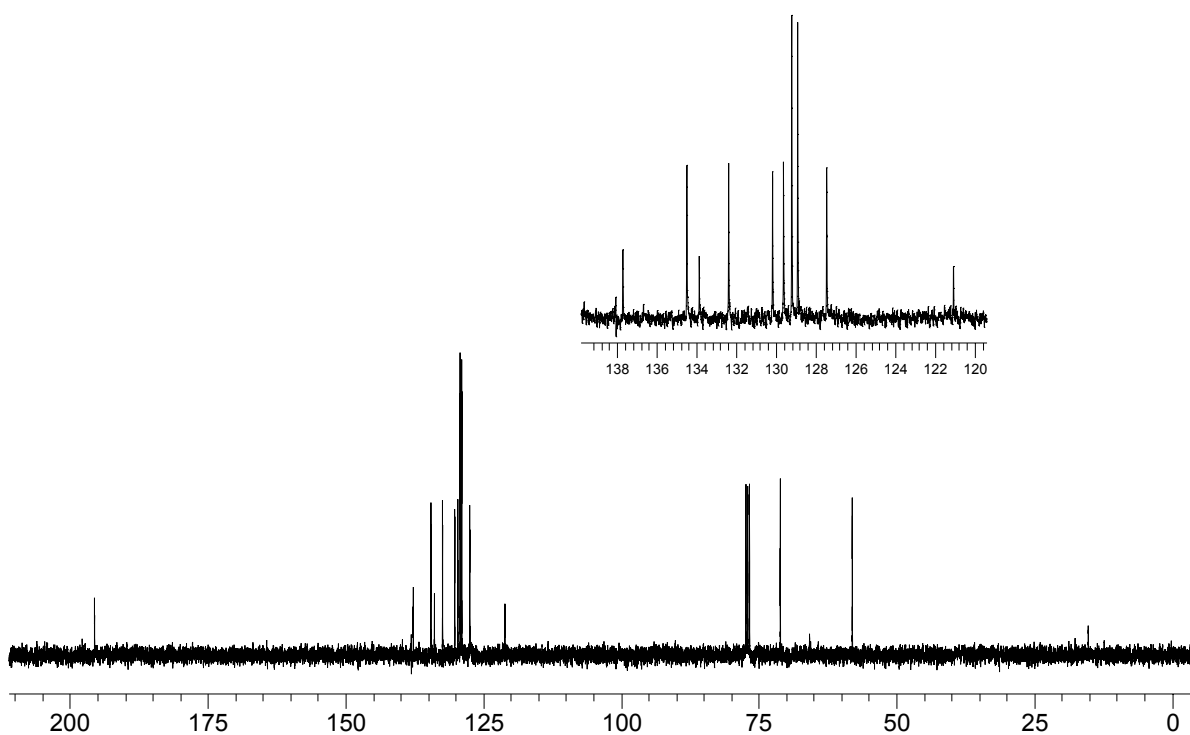
Efetividade e estereosseletividade destas reações foram interpretadas segundo modelos de estados de transição cuja energia depende, principalmente, de interações entre os substituintes R^1 da α,α -diclorocetona e R^2 do aldeído. Compreensão destes fatos, no nível que foi obtido, certamente formará o alicerce adequado para a delineação de novas reações com significativa melhora de efetividade e seletividade estereoquímica.

Sobretudo, este trabalho demonstra o potencial de aplicação de haletos de índio(I) em Síntese Orgânica para a formação de ligações carbono-carbono.

APÊNDICE

APÊNDICE

Espectros de ressonância magnética nuclear

Figura 7. Espectro de RMN de ^1H do composto *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-onaFigura 8. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *syn*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona

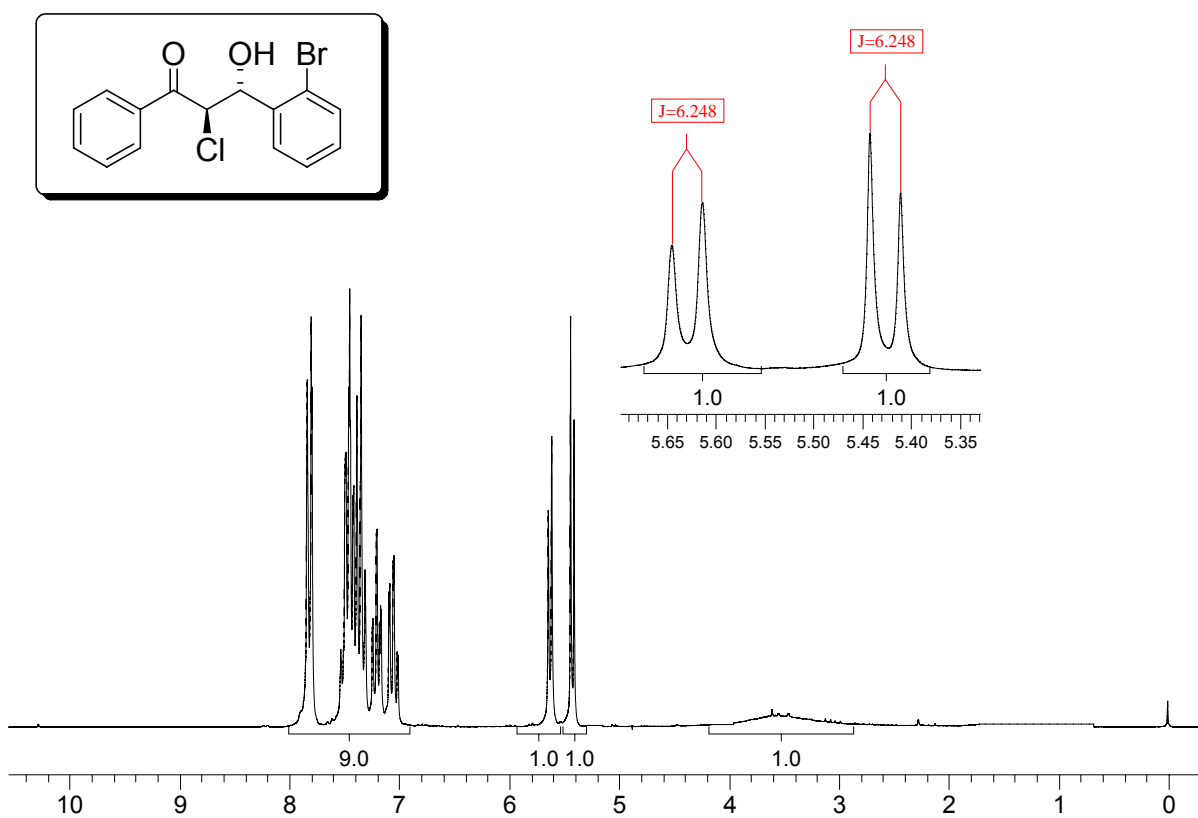


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H do composto *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona

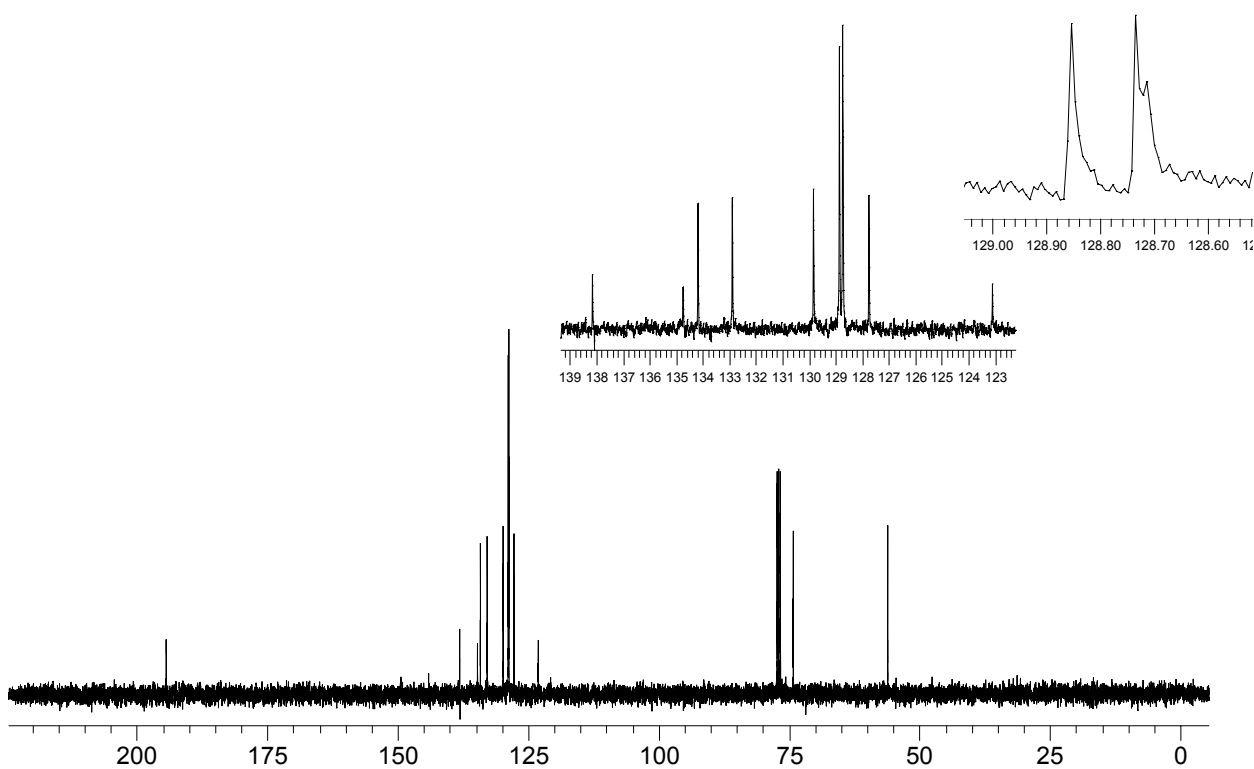
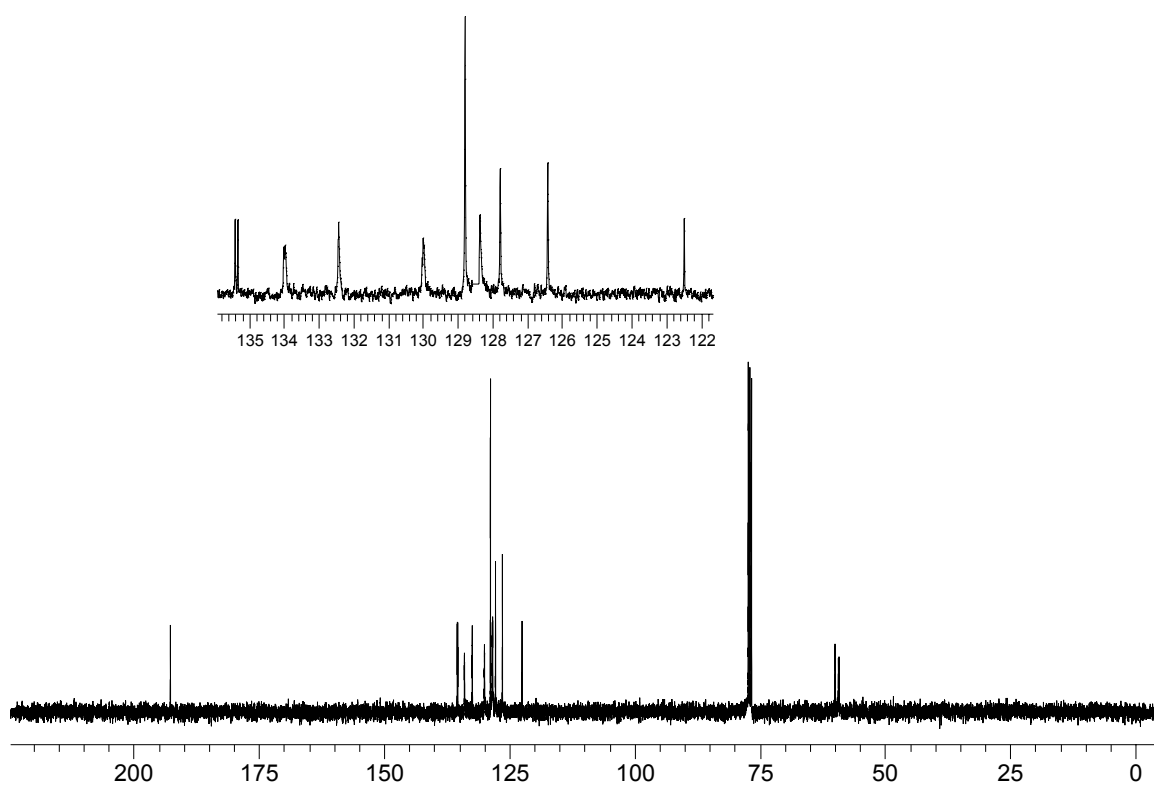
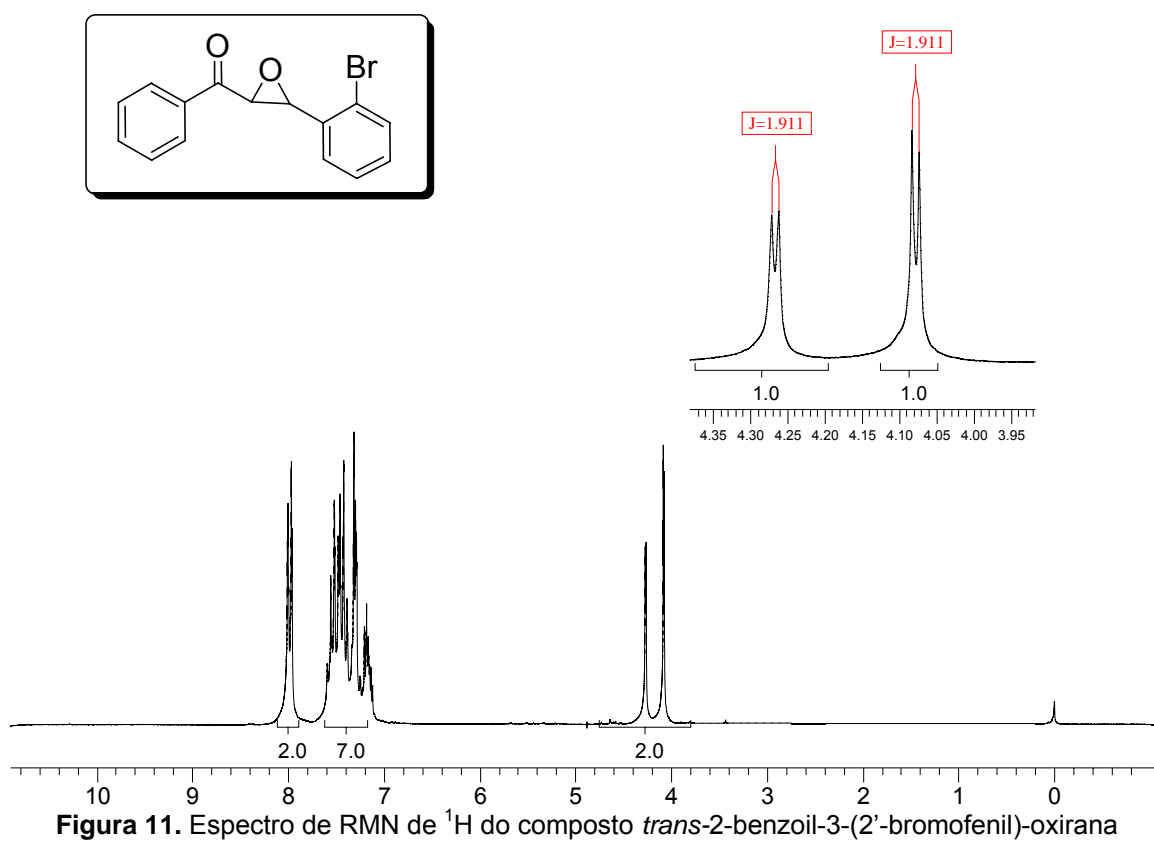


Figura 10. Espectro de RMN de ¹³C do composto *anti*-3-(2'-bromofenil)-2-cloro-1-fenilpropan-1-ona



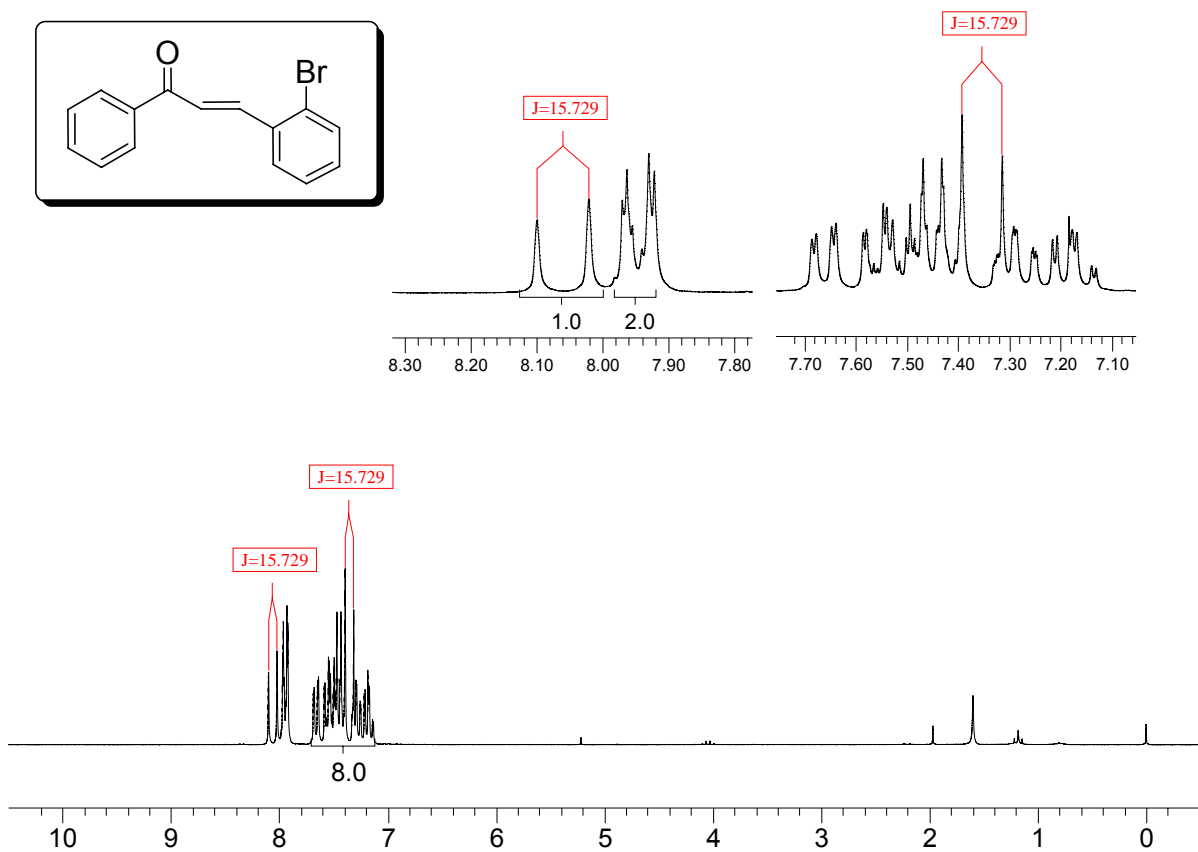


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H do composto (*E*)-3-(2-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona

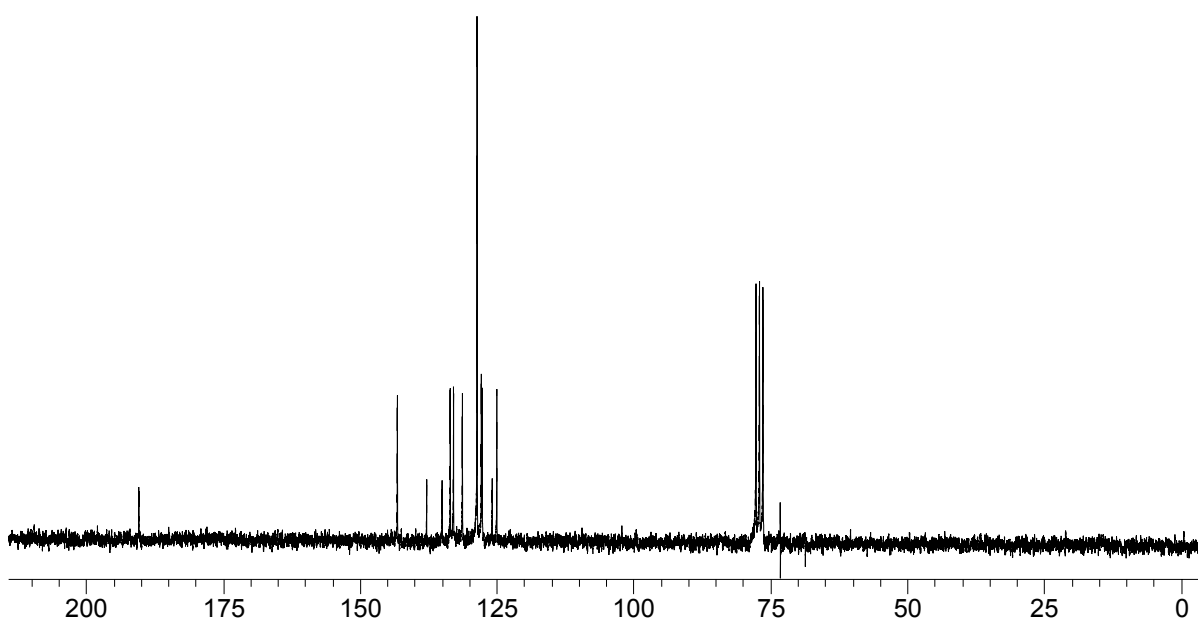


Figura 14. Espectro de RMN de ¹³C do composto (*E*)-3-(2-bromofenil)-1-fenil-2-propen-1-ona

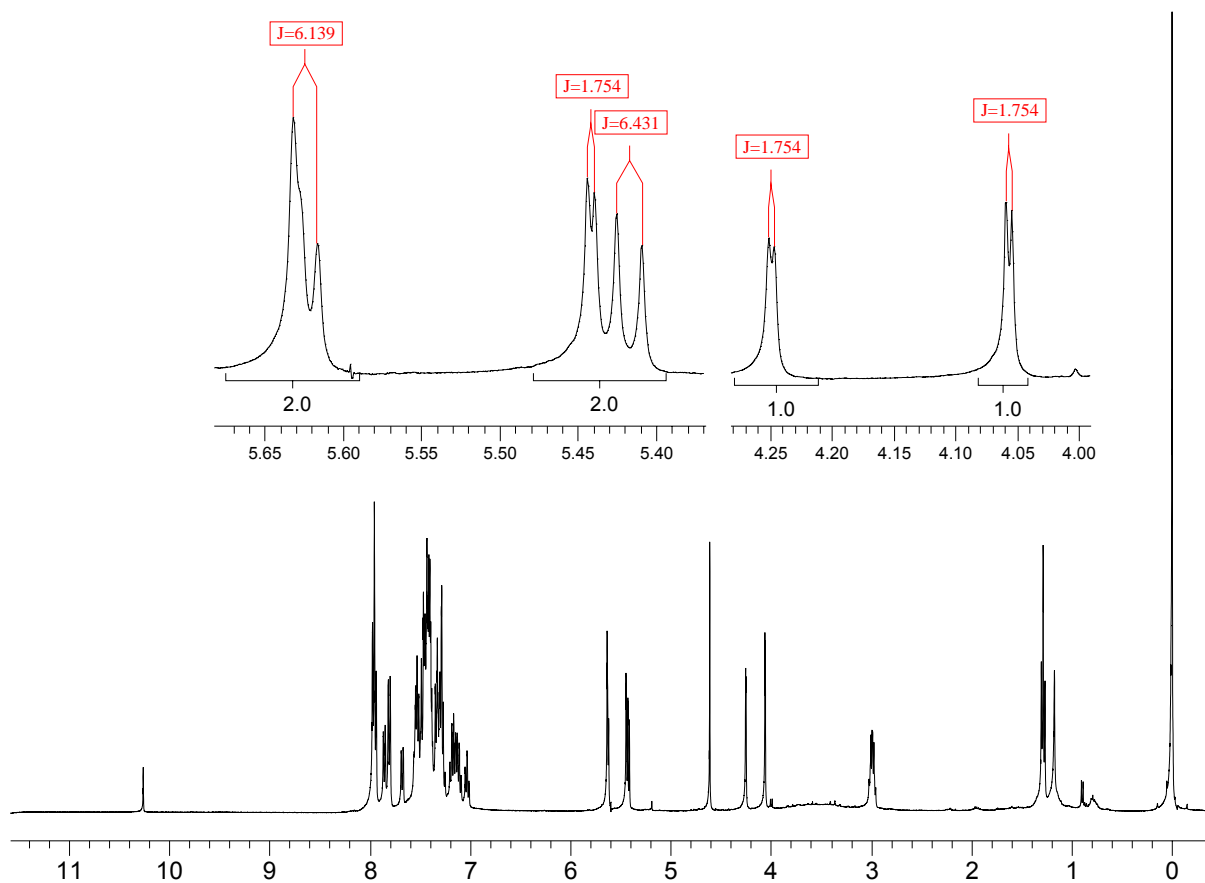


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H da reação de verificação do equilíbrio retro-aldol

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087; b) Li, C. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 5643; c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.
2. a) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347; b) Babu, S. A. *Synlett* **2002**, 531.
3. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.* **1988**, 18, 453.
4. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 1831.
5. Peppe, C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, 1, 227.
6. Peppe, C.; Tuck, D.G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165.
7. Peppe, C.; Tuck, D. G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1981**, 2592.
8. a) Beachley, O. T. Jr.; Churchill, M. R.; Fettinger, J. C.; Pazik, J. C.; Victoriano, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4666; b) Beachley, O. T. Jr.; Pazik, J. C.; Glassman, T. E.; Churchill, M. R.; Fettinger, J. C.; Blom, R. *Organometallics* **1988**, 7, 1051; c) Beachley O. T. Jr.; Lees, J. F. *J. Organomet. Chem.* **1991**, 418, 165; d) Beachley, O. T. Jr.; Lees, J. F.; Glassman, T. E.; Churchill, M. R.; Buttrey, L. A. *Organometallics* **1990**, 9, 2488.
9. Uhl, W.; Graupner, R.; Layh, M.; Schütz, U. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 493, C1.
10. Haubrich, S. T.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2202.
11. Uhl, W.; Keimling, S. U.; Pohlmann, M.; Pohl, S.; Saak, W.; Hiller, W.; Neumayer, M. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5478.
12. Uhl, W.; Pohlmann, M.; Wartchow, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 961.
13. Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Letters* **2000**, 41, 5779.
14. Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42, 4745.
15. Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Oliveira, C. A. F.; Peppe, C.; Zeni, G. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 7921.
16. Barros, O. S. R.; Lang, E. S.; Peppe, C.; Zeni, G. *Synlett* **2003**, 1725.
17. Peppe, C.; Mello, P. A.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2335.
18. Annan, T. A.; Tuck, D. G.; Khan, M. A.; Peppe, C. *Organometallics* **1991**, 10, 2159.

19. Carvalho, A. B.; Maurera, M. A. M. A.; Nóbrega, J. A.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G.; Hernandez, M. Z.; Longo, E.; Sensato, F. R. *Organometallics* **1999**, *18*, 99.
20. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley: New York, **1994**, cap. 12.
21. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 1187.
22. Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8282.
23. a) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, *214*, 395; b) Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8032.
24. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, 605.
25. Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.
26. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
27. Inoue, K.; Ishida, T.; Shibata, I.; Baba, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283.
28. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5868.
29. a) Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111; b) Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837.
30. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, Pergamon Press, Grã-Bretanha, **1988**.
31. Contreras, J. D. *Ph. D. Thesis*, Simon Fraser, **1974**.

ANEXOS

Anexo 1

Artigo (Referência Bibliográfica 21):

Indium(I) Bromide-Mediated Reductive Coupling of α,α -Dichloroketones to 1-Aryl-butane-1,4-diones

Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 1187.

Indium(I) Bromide-Mediated Reductive Coupling of α,α -Dichloroketones to 1-Aryl-butane-1,4-diones

Clovis Peppe,* Rafael Pavão das Chagas

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Campus UFSM, Santa Maria, RS – 97105-900, Brazil
Fax +55(55)2208031; E-mail: peppe@quimica.ufsm.br

Received 9 February 2004

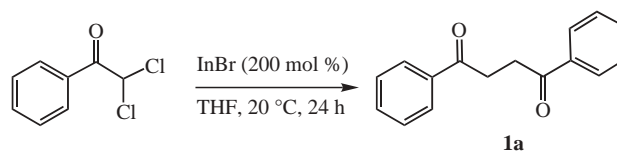
Abstract: Indium(I) bromide promotes the reductive coupling of α,α -dichloroketones to the corresponding 1,4-butanediones in moderate to good yields.

Key words: indium(I) bromide, dichloroketones, halomethylindium(III), reductive coupling, 1,4-butanediones

Metallic indium and its salts are acquiring considerable importance in organic synthesis.¹ Relevant In-promoted reactions include the coupling of carbonyl compounds with allyl halides and α -halo esters to afford the corresponding homoallylic alcohols and β -hydroxy esters. These reactions are carried out in aqueous media, a property of great importance for the green chemistry. The reaction involving allyl halides has been described by three different pathways.² Firstly, it was proposed occurring at the metal surface, with indium acting as a reducing agent. Organoindium(III) sesquihalides intermediates, $X_3In_2R_3$ ($X = Br, I$; $R = allyl$) were, alternatively, proposed. More recently, it was determined that the actual reactive species is the compound allylindium(I). As a consequence of these findings, many reactions promoted by indium metal and its salts in its third oxidation state were investigated, resulting in the development of many protocols for preparation of useful organic compounds.¹ On the other hand, the use of indium(I) compounds as promoters of reactions leading to new carbon-carbon bonds has been less explored.³ Indium monohalides, InX are stable and accessible indium(I) derivatives; their most characteristic reaction is the oxidative insertion into a suitable chemical bond.⁴ Alkylindium dihalides,^{4a,b} and halomethylindium dihalides,^{4c} are readily obtained by inserting the corresponding InX into the carbon-halogen bond of alkyl halides and methylene dihalides, respectively. The halomethyl carbon atoms of the X_2InCH_2X molecules are electron-deficient as the result of a strong interaction of the halogen substituent of the CH_2X group with an empty metal orbital.

We believe it is possible to modulate the electronic character of the halomethyl group by attaching to it a suitable substituent. Accordingly, we describe here the reductive coupling of α,α -dichloroketones to the corresponding 1,4-butanediones promoted by $InBr$

(Scheme 1), via an organoindium(III) compound containing a nucleophilic organyl substituent. It has been reported that the reaction between equimolar amounts of indium metal and α,α -dibromoacetophenone, in DMF, gave 48% of yield of 2-bromomethyl-2-phenyl-3-phenylcarbonyloxirane, obtained as a mixture of stereoisomers.⁵ Contrasting to this fact, we have determined that the reaction in THF at 20 °C of α,α -dichloroacetophenone with $InBr$ produced 1,4-diphenyl-1,4-butanedione (**1a**, Scheme 1).



Scheme 1 Indium(I) bromide-mediated reductive coupling of α,α -dichloroacetophenone

With indium metal (66 mol%), a low yield (12%) of **1a** was obtained after 24 hours of stirring. The optimized experimental condition for this reaction using indium metal or indium(I) bromide as the promoters was obtained from a series of experiments depicted at Table 1, which shows that the use of metallic indium (entries 1 and 2) gives poor yields of **1a**; the reduction of the dichlorinated reagent to the corresponding monochlorinated compound was the predominant process. With $InBr$ (entries 3–6) the yield of **1a** was enhanced significantly. The best yield (90%) was obtained from a reaction between α,α -dichloroacetophenone and $InBr$ (200 mol%, Scheme 1).

Table 1 Reductive Coupling of α,α -Dichloroacetophenone Promoted by Indium Species^a

Entry	Promoter (mol%)	Conversion (%) ^a	Yield (%) of 1a ^b
1	In (66)	70	12 ^c
2	In (200)	46	15 ^c
3	$InBr$ (50)	47	17 ^c
4	$InBr$ (100)	62	43 ^c
5	$InBr$ (150)	70	52 ^c
6	$InBr$ (200)	100	90

^a Reactions in anhydrous THF (1 mL of THF per mmol of In or $InBr$) for 24 h, at r.t. (ca. 20 °C).

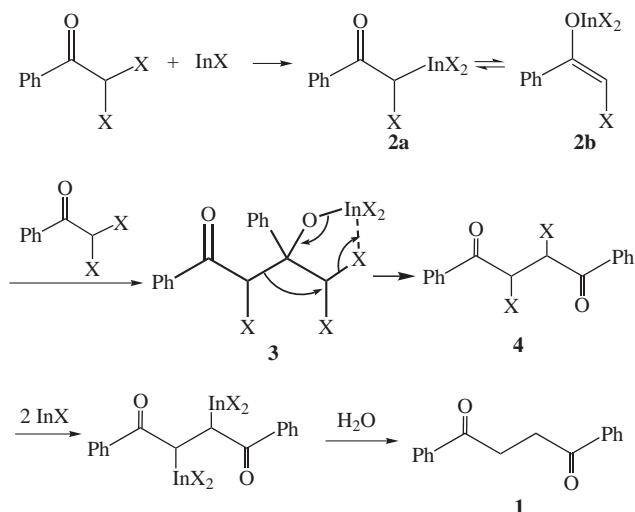
^b Isolated yield of analytically pure compound.

^c Plus α -chloroacetophenone.

Table 2 shows the generality of the present protocol for preparing 1,4-diketones **1**. The reaction is quite effective for many acetophenone derivatives (entries a–j), and there are no significant differences between the reactivity of acetophenones containing electron-withdrawing (entries b–d) or electron-donating substituents (entries e, f).

The reaction fails with α,α -dichloro-4-hydroxy-acetophenone (entry g) and α,α -dichloro-4-amino-acetophenone (entry h); in these cases, a mixture of α -chloro-4-hydroxy-acetophenone and 4-hydroxy-acetophenone, and 4-amino-acetophenone were obtained, respectively. Thus, the presence of acidic hydrogens in the parent α,α -dichloro-ketone is the limitation of the present protocol.

A relevant characteristic associated with this protocol is that it is possible to prepare unsymmetric 1,4-diketones (entries i–l). In these reactions, as expected, mixtures of the 1,4-diketone products were obtained. Nevertheless, moderate to good yields of 1,4-diaryl (entries i, j) and 1-aryl-1,4-pentanediones (entries k, l) were produced. We have demonstrated the ability of the monohalides to insert into carbon-halogen bonds of alkyl halides, dihalides and trihalides.⁴ Accordingly, we envisaged this reaction being initiated by an oxidative insertion of the InBr into one of



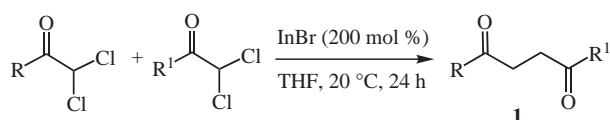
Scheme 2 Proposed mechanism for indium(I) bromide-mediated reductive coupling of α,α -dichloroacetophenone

the carbon-chlorine bonds of the α,α -dichloro-ketone (Scheme 2) to form the active organoindium species **2**. The simplest mechanistic description would involve the coupling of the indium enolate **2** with α,α -dichloro-ketone specifically at one of the carbon-chlorine bonds to produce the 2,3-dihalo-1,4-diketone (**4**). However, it has been suggested an alternative pathway for an analogous tin enolate,⁶ which adds to the carbonyl carbon of chloro-ketones. The carbonyl coupling was evoked due to the failure of the enolate to react at the carbon-chlorine bonds of very reactive organyl halides, such as allyl chloride and ethyl 2-chloroacetate. Analogously, the indium enolate **2** does not react with allyl chloride, suggesting that the substitution at the halide moiety of the dichloro-ketone is unlikely to occur. Therefore, we propose the indium enolate **3** as the key intermediate in this reaction. Its transformation to **4** through the proposed rearrangement, followed by reduction promoted by InBr complete the description leading to the diketone **1**.

Additional evidence supporting intermediate **2** was obtained from reactions of α,α -dichloro-acetophenone with aryl aldehydes to produce the corresponding 3-aryl-2-chloro-3-hydroxy-1-phenyl-propan-1-one (**5a–c**, Scheme 3). Compounds **5a–c** were isolated in moderate yields (30–67%), but diastereoselectivity was poor and close to 3:2.

Further, we have attempted to extend the reductive coupling reaction to α,α -dichloro-alkyl-ketones by examining the reaction of α,α -dichloro-acetone with InBr. Again, the alcohol product 3,5,5-trichloro-4-hydroxy-4-methyl-pentanone-2 (**5d**, Scheme 3) was isolated as an unassigned mixture of diastereomers (4:3), in 60% of yield. Compound **5d** is directly derived from the indium alkoxide **3**, and no sign of a rearrangement leading to the corresponding 1,4-diketone was detected. We did not explore completely the generality of the coupling reaction at the carbonyl functionality leading to products **5**, which we shall discuss elsewhere.

Table 2 Indium(I) Bromide-Mediated Reductive Coupling of α,α -Dichloro-ketones



Entry	R	R ¹	Product	Yield ^a
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	1a	90
b	4-F-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄	1b	72
c	4-Cl-C ₆ H ₄	4-Cl-C ₆ H ₄	1c	72
d	4-Br-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	1d	87
e	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1e	73
f	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1f	60
g	4-HO-C ₆ H ₄	4-HO-C ₆ H ₄	^b	–
h	4-H ₂ N-C ₆ H ₄	4-H ₂ N-C ₆ H ₄	^b	–
i	4-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	1i	77
j	4-Cl-C ₆ H ₄	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	1j	47 ^c
k	C ₆ H ₅	CH ₃	1k	62 ^d
l	4-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	1m	47 ^e

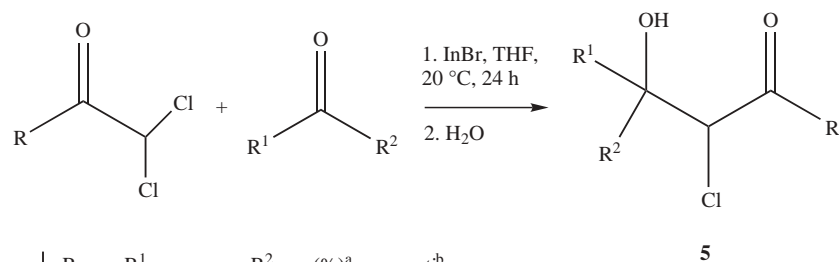
^a Isolated yield of analytically pure compound.

^b Reduction to the corresponding α -chloro-acetophenone and/or acetophenone (see text).

^c Obtained as an unseparable mixture with **1e** (12%) and **1c** (31.5%).

^d Plus **1a** (8.8%), α -chloro-acetophenone (20%) and unreacted α,α -dichloroacetophenone (11%).

^e Plus **1d** (52%).



	R	R ¹	R ²	(%) ^a	syn:anti ^b
5a	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	67	3:2
5b	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	35	3:2
5c	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	30	4:3
5d	CH ₃	CH ₃	CHCl ₂	60	4:3

^a isolated as mixture of stereoisomers, ^b unassigned stereochemistry

Scheme 3 Indium(I) bromide-mediated reductive coupling of α,α -dichloroketones with carbonyl compounds

1,4-Diketones are important intermediates in organic synthesis. They have been employed in the synthesis of cyclopentenones and heterocyclic compounds such as furans, pyrroles, thiophenes, and pyridazines. Symmetrical 1,4-diketones are readily prepared in one step-one pot reactions from metal enolates, α -halocarbonyl compounds, and carbonylmethyl radicals. On the other hand, the preparation of unsymmetrical 1,4-diketones requires more complex strategies of synthesis; frequently involving multiple step processes.^{6,7} Compared to these processes, the InBr-mediated protocol is equally effective for preparing symmetrical 1,4-diaryl-1,4-butanediones. It offers a significant improvement (one pot-one step process in neutral medium) to prepare unsymmetrical 1,4-diaryl derivatives in moderate yields. Further, the protocol was successfully employed for the preparation of 1-aryl-1,4-pentanediones, which are useful starting materials for the synthesis of 3-aryl-cyclopentenones.

Moreover, this procedure demonstrates that the use of indium monobromide as starting material for generating reactive organoindium species may lead to different products than those obtained from reactions involving metallic indium. The action of InBr on the α,α -dichloroketones was conveniently rationalized in terms of the production of discrete organoindium intermediate **2** containing a nucleophilic organyl substituent, believed to be the active species for coupling with a second molecule of the starting dichloro ketone leading to the diketones. The coupling between **2** and aldehydes generates the Darzens condensation products **5**. These results contrast to those obtained from reactions with indium metal, which lead to the corresponding α -chloro-ketones, with indium acting as a reducing agent.

General Procedure for the Synthesis of 1,4-Diketones (1a–m)

Representative procedure for 1,4-diphenyl-1,4-butanedione (**1a**): InBr (195 mg, 1 mmol) was added to a solution of 95 mg (0.5 mmol) of α,α -dichloroacetophenone in 1 mL of THF (dried over sodium and distilled from the blue ketyl form) in a Schlenk tube. The mixture was kept under magnetic stirring. After the dissolution of all

InBr, the reaction was monitored by TLC. After 24 h of continuous stirring, all the acetophenone was consumed. The reaction was quenched with 10 mL of HCl (0.05 M) and extracted with EtOAc (2 \times 10 mL). The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc) to produce 53 mg (0.22 mmol, 90%) of 1,4-diphenyl-1,4-butanedione (**1a**) as a colorless crystalline solid. This procedure was followed for the preparation of butanediones **1** described at Table 2. Physical, spectral and analytical data for these products are as follows:

1,4-Diphenyl-butane-1,4-dione (**1a**): mp 142–144 °C, lit.⁸ 144–145 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.95 (m, 4 H), 7.43 (m, 6 H), 3.38 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 198.64, 136.79, 133.11, 128.57, 128.10, 32.67. DEPT (135): δ = 133.11 (C-H), 128.57 (C-H), 128.10 (C-H), 32.57 (CH₂). IR (KBr): 1676, 1593, 737, 693 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (10) [M], 105 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₄O₂: C, 80.65; H, 5.92. Found: C, 80.16; H, 5.83.

1,4-Bis(4'-fluorophenyl)-butane-1,4-dione (**1b**): mp 141–143 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.07 (m, 4 H), 7.15 (m, 4 H), 3.43 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 196.98, 165.83 (d, J = 254.9 Hz), 131.15, 130.73 (d, J = 9.1 Hz), 115.70 (d, J = 21.8 Hz), 32.42. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 274 (6) [M], 123 (100).

1,4-Bis(4'-chlorophenyl)-butane-1,4-dione (**1c**): mp 147–149 °C, lit.⁹ 148–149 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.97 (d, 4 H), 7.41 (d, 4 H), 3.42 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 197.29, 139.68, 135.01, 129.52, 128.94, 32.46. IR (KBr): 1677, 1585, 783 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV, for ³⁵Cl): m/z (%) = 306 (5) [M], 139 (100). Anal. Calcd for C₁₆H₁₂Cl₂O₂: C, 62.56; H, 3.94. Found: C, 62.26; H, 3.90.

1,4-Bis(4'-bromophenyl)-butane-1,4-dione (**1d**): mp 152–154 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.90 (d, 4 H), 7.63 (d, 4 H), 3.42 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 197.51, 135.26, 131.94, 129.62, 128.42, 32.42. MS (EI, 70 eV, for ⁷⁹Br): m/z (%) = 394 (2) [M], 183 (100).

1,4-Bis(4'-methylphenyl)-butane-1,4-dione (**1e**): mp 146–149 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.94 (d, 4 H), 7.27 (d, 4 H), 3.43 (s, 4 H), 2.42 (s, 6 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 198.40, 143.84, 134.35, 129.23, 128.22, 32.50, 21.63. IR (KBr): 1670, 1604, 779 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 266 (8) [M], 119 (100).

1,4-Bis(4'-methoxyphenyl)-butane-1,4-dione (**1f**): mp 150–152 °C; lit.⁹ 153–155 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 8.02 (d, 4 H), 6.95 (d, 4 H), 3.88 (s, 6 H), 3.40 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 197.42, 163.46, 130.36, 129.88, 113.67, 55.43, 32.28. IR (KBr): 1668, 1601, 833 cm⁻¹. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 298 (7) [M], 135 (100).

1-(4'-Chlorophenyl)-4-(4''-methoxyphenyl)-butane-1,4-dione (**1i**): mp 132–134 °C; lit.¹⁰ 136 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.99 (m, 4 H), 7.45 (d, 2 H), 6.95 (d, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.40 (s, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 197.69, 196.97, 163.59, 139.51, 135.18, 130.36, 129.78, 129.53, 128.87, 113.74, 55.45, 32.57, 32.18. DEPT (135): δ = 130.36 (C-H), 129.53 (C-H), 128.87 (C-H), 113.74 (C-H), 55.45 (CH₃), 32.57 (CH₂), 32.18 (CH₂). MS (EI, 70 eV, for ³⁵Cl): *m/z* (%) = 302 (3) [M], 135 (100).

1-(4'-Chlorophenyl)-4-(4''-methylphenyl)-butane-1,4-dione (**1j**): MS (EI, 70 eV, for ³⁵Cl): *m/z* (%) = 286 (10) [M], 139 (41), 119 (100).

1-Phenyl-pentane-1,4-dione (**1k**): yellow oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.99 (m, 2 H), 7.50 (m, 3 H), 3.21 (t, 2 H, *J* = 5.8 Hz), 2.81 (t, 2 H, *J* = 5.8 Hz), 2.19 (s, 3 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 207.40, 198.52, 136.56, 133.16, 128.56, 128.02, 37.02, 32.38, 30.11. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 176 (3) [M], 105 (100).

1-(4'-Bromophenyl)-pentane-1,4-dione (**II**): mp 71–73 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.84 (m, 2 H), 7.60 (m, 2 H), 3.22 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 2.88 (t, 2 H, *J* = 6.4 Hz), 2.25 (s, 3 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 207.03, 197.46, 135.37, 131.87, 129.54, 128.87, 36.96, 32.28, 30.00. MS (EI, 70 eV, for ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 254 (5) [M], 183 (100).

3-(4'-Chlorophenyl)-2-chloro-3-hydroxy-1-phenyl-propan-1-one (**5a**): mp 100–103 °C. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.47 (s, 0.6 H), 3.64 (s, 0.4 H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6 H), 5.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.4 H), 5.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6 H), 5.22 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.4 H), 7.16–7.90 (m, 9 H). Anal. Calcd for C₁₅H₁₂Cl₂O₂: C, 61.04; H, 4.10. Found: C, 61.73; H, 4.46.

2-Chloro-3-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-1-phenyl-propan-1-one (**5b**): yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.70 (s, v. br.), 3.66 (s, 1.2 H), 3.72 (s, 1.8 H), 5.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6 H), 5.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.6 H), 5.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.4 H), 5.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 0.4 H), 6.67–7.95 (m, 9 H).

4-(4'-Chlorophenyl)-3-chloro-4-hydroxy-butan-2-one (**5c**): yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.22 (s, 1.29 H), 2.27 (s, 1.71 H), 2.72 (s, v. br.), 4.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.57 H), 4.30 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.43 H), 4.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.57 H), 5.14 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.43 H), 7.26 (m, 4 H). Anal. Calcd for C₁₀H₁₀Cl₂O₂: C, 51.53; H, 4.32. Found: C, 52.55; H, 4.81.

3-Chloro-5,5-dichloro-4-hydroxy-4-methyl-pentan-2-one (**5d**): yellowish oil. ¹H NMR (CDCl₃): δ = 1.44 (s, 1.71 H), 1.48 (s, 1.29 H), 2.36 (s, 1.71 H), 2.37 (s, 1.29 H), 3.28 (s, v. br., 0.57 H), 3.53

(s, v. br., 0.43 H), 4.49 (s, 0.57 H), 4.62 (s, 0.43 H), 5.88 (s, 0.57 H), 6.01 (s, 0.43 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 18.79, 19.48, 28.16, 29.59, 63.81, 65.77, 76.75, 76.90, 77.46, 78.37, 202.71, 204.00.

Acknowledgment

C.P. is grateful to FAPERGS and CNPq for financial support and R.P.C. to PIBIC-UFSM-CNPq for the award of a scholarship.

References

- (1) (a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087. (b) Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643. (c) Li, C.-J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. (d) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2343. (e) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.
- (2) Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228; and references therein.
- (3) For applications of indium(I) compounds in organic synthesis see: (a) Barros, O. S. D.; Lang, E. S.; de Oliveira, C. A. F.; Peppe, C.; Zeni, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7921. (b) Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *43*, 7921. (c) Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *43*, 5779.
- (4) For oxidative insertions of indium monohalides into carbon-halogen bonds see: (a) Peppe, C.; Tuck, D. G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165. (b) Khan, M. A.; Peppe, C.; Tuck, D. G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *280*, 17. (c) de Carvalho, A. B.; de Maurera, M. A. M. A.; Nobrega, J. A.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G.; Hernandes, M. Z.; Longo, E.; Sensato, F. R. *Organometallics* **1999**, *18*, 99. (d) dos Santos, J. E.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G. *Organometallics* **1996**, *15*, 2201.
- (5) Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, K.; Ikeda, T.; Butsugan, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2803.
- (6) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8282.
- (7) Selvamurugan, V.; Aidhen, I. S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6065; and references therein.
- (8) Kel'in, A. V.; Kulinkovich, O. G. *Synthesis* **1996**, 330.
- (9) Takahashi, K.; Matsuzaki, M.; Ogura, K.; Iida, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1909.

Anexo 2

Artigo (Referência Bibliográfica 24):

Indium(I) Bromide Mediated Coupling of α,α -Dichloroketones with Carbonyl Compounds in Aqueous Media: The Preparation of 2-Chloro-3-hydroxypropan-1-one Derivatives

Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, 605.

Indium(I) Bromide Mediated Coupling of α,α -Dichloroketones with Carbonyl Compounds in Aqueous Media: The Preparation of 2-Chloro-3-hydroxypropan-1-one Derivatives

Clovis Peppe,* Rafael Pavão das Chagas

Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria-UFSM, Campus UFSM, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil

Fax +55(55)32208031; E-mail: peppe@quimica.ufsm.br

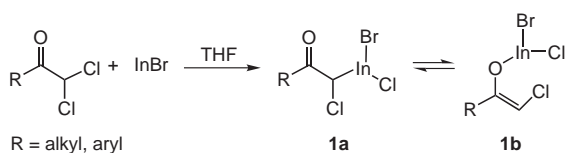
Received 7 November 2005

Abstract: Indium(I) bromide promotes the reductive coupling of α,α -dichloroketones with carbonyl compounds to the corresponding 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one derivatives in moderate to good yields.

Key words: indium(I) bromide, dichloroketones, halogenomethyl indium(III), 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one, Darzens condensation

A series of papers from our laboratory describes the ability of indium monohalides to insert into carbon–halogen bonds of methylene dihalides and their derivatives to produce organoindium(III) compounds containing α -halogenomethyl substituents. The electronic character of the halogenomethyl carbon atom can, conveniently, be modulated by its substituents.¹

In a recent study, we have demonstrated that the oxidative insertion of indium(I) bromide into one of the carbon–chlorine bonds of α,α -dichloroketones produced the organoindium compounds **1**, containing nucleophilic α -halogeno- β -carbonyl-organyl substituents. The chemical properties of compounds **1** are better understood considering their tautomeric enolic form **1b** (Equation 1).²



Equation 1

In that paper, we described the reductive coupling of α,α -dichloroketones to butane-1,4-diones mediated by InBr and intermediated by the enolate **1b**. We also reported preliminary experiments dealing with the coupling of the enolate with carbonyl compounds. Now, we turn to this last reaction, giving a full account of the process.

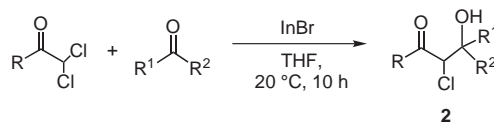
We started by examining the reaction between equimolar quantities of benzaldehyde and α,α -dichloroacetophenone, at room temperature in anhydrous THF

mediated by an equimolar amount of InBr. The reaction produced 1,3-diphenyl-2-chloro-3-hydroxypropan-1-one (**2a**, Table 1) in 27% of yield. Appreciable enhancement in the yield (27% to 56%) was obtained by running the reaction in the presence of an equimolar amount of H₂O.³ The best yield (73%) was achieved with the molar ratio of benzaldehyde:InBr:H₂O of 2:1.2:1 in THF as the solvent.

The generality of the coupling reaction is depicted at Table 1. Aromatic aldehydes, especially those containing electron-withdrawing groups (entries **b–d**), produced the highest yields. The reaction failed for the phenolic aldehyde (entry **h**), which gave mainly α -chloroacetophenone, generated by the reduction of the dichloro parent molecule. A second failure was observed for 4-nitrobenzaldehyde (entry **e**); it was described that metallic indium effectively reduces nitro groups,⁴ and it seems that a similar process is operative; in this case, provoked by InBr. Finally, enolate **1b** failed to react with the milder electrophile 4-bromoacetophenone (entry **i**) demonstrating its mild nucleophilic character.

A relevant experimental observation is the fact that when reactions are conducted in anhydrous THF the yields are considerably smaller compared to the values obtained in aqueous THF (**2a**, **2g**, Table 1). Further the anhydrous condition favors formation of the *anti*-stereoisomer of compounds **2**, while in aqueous media the *syn*-diastereomer is preferentially formed. These facts are understood in terms of the ability of the indium alkoxide form of **2** to regenerate the enolate **1b** and the corresponding aldehyde via a retro-aldol reaction. This reaction was detected before and is responsible for epimerization at the α -carbonylic stereogenic center leading the *syn* stereoisomer of the indium alkoxide **2'** to isomerize to the most stable *anti* isomer through the indium enolate **1b**.⁵ We will return to this matter below, when we discuss the ring-closure reaction of alkoxides **2'** to their corresponding epoxyketones **3**.

The stereochemistry of the 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one compounds, **2** was assigned based on NMR spectroscopy supported by X-ray diffraction studies. The pair of diastereomers **2d** were carefully separated by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc), and their purity shown by ¹H NMR spectroscopy. Both show the expected AX pattern for the protons attached to the asymmetric carbons at the α - and β -carbonylic positions with ³J values of 1.7 Hz and 6.2 Hz.

Table 1 Indium(I) Bromide Mediated Coupling of α,α -Dichloroketones with Carbonyl Compounds in Aqueous Media

Entry	R	R ¹	R ²	Yield	<i>syn:anti</i>
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	27, ^a 56, ^b 73 ^c	2:3, ^a 9:2, ^b 5:2 ^c
b	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	79 ^b	2:1
c	C ₆ H ₅	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	H	71 ^c	4:1
d	C ₆ H ₅	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	H	84 ^b	1:1
e	C ₆ H ₅	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	0 ^a	–
f	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	H	45, ^b 71 ^c	3:1, ^b 7:2 ^c
g	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	32, ^a 40, ^b 58 ^c	2:3, ^a 2:1, ^b 3:2 ^c
h	C ₆ H ₅	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	H	0	–
i	C ₆ H ₅	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	CH ₃	0	–
j	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	57 ^c	3:1
k	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	H	53 ^c	7:2
l	C ₆ H ₅	<i>E</i> -C ₆ H ₅ CH=CH	H	33, ^b 49 ^c	1:1, ^b 3:2 ^c
m	CH ₃	C ₆ H ₅	H	70 ^d	3:2
n	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	25, ^a 52, ^c 77 ^d	5:6, ^a 3:2, ^c 3:2 ^d
o	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	H	48 ^d	1:1
p	CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	H	48 ^d	1:1
q	CH ₃	CH ₃	CHCl ₂	60, ^a 15 ^c	1:1, ^a 1:1 ^c

^a Molar ratio α,α -dichloroketone:carbonyl compound: InBr, 1:1:1.

^b Molar ratio α,α -dichloroketone:carbonyl compound: InBr·H₂O, 1:1:1:1.

^c Molar ratio α,α -dichloroketone:carbonyl compound: InBr·H₂O, 1:2:1.2:1.

^d Molar ratio α,α -dichloroketone:carbonyl compound: InBr·H₂O, 1:2:2:1.

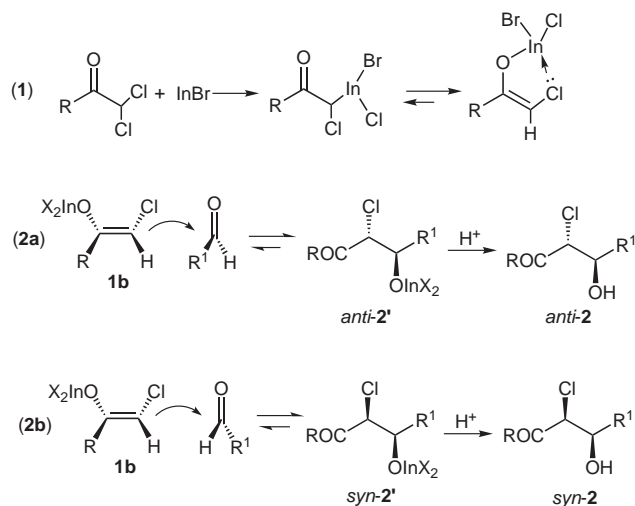
Single crystals of the isomer with $J = 1.7$ Hz were grown from hexane–dichloromethane mixture and its structure determined by X-ray means.⁶ The resulting molecular structure was of the *syn*-3-(2'-bromophenyl)-2-chloro-1-phenylpropan-1-one (**2d**) isomer.

The production of the diastereomeric mixture can be envisaged by the attack of the enolate **1b** to both faces of the aldehyde (Scheme 1). The spatial orientation of the enolate's chlorine substituent and the R¹ group of the aldehyde will determine the stereoisomer. An *anti*-alignment produces the *anti*-stereoisomer.

Some of the 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one derivatives **2** synthesized in this work were tested as starting materials for ring-closure reactions to their corresponding epoxy ketones (Scheme 2). *anti*-3-(2'-Bromophenyl)-2-chloro-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (**2d**, 1 mmol) was dissolved in methanol at 20 °C, and to this solution was added triethylamine (3 mmol). After 20 hours of continuous

stirring, the reaction produced *trans*-2-benzoyl-3-(2-bromophenyl)oxirane (**3d**) in 71% of yield. The molecular structure of this compound was determined by X-ray means.⁷ Side products from this reaction were 2-bromobenzaldehyde and α -chloroacetophenone. α -Chloroacetophenone was carefully separated from the reaction mixture (23% of yield based on the initial amount of *anti*-**3d**) and characterized by ¹H NMR and mass spectrometry.⁸

The *syn*-stereoisomer of the hydroxy ketone **2d** also gave the *trans*-epoxide **3d** (80% of yield). These facts support the retro-aldol reaction exhibited by the alkoxides **2'** discussed above and verified previously.⁵ The steric hindrance between the *gauche*-related benzoyl and 2-bromophenyl substituents in the requested *anti*-periplanar conformation for S_N2-type ring-closure reaction of alkoxide *syn*-**2'd** (Scheme 2) turns this conformation inaccessible. The consequence of this is that ring-closure, to



Scheme 1 The stereochemistry of the indium(I) bromide mediated coupling of α,α -dichloroacetophenones with carbonyl compounds in aqueous media

trans-**3d**, can only be achieved via *anti*-**2'd**. As for **2d**, diastereomeric mixtures of **2b** and **2f** produced exclusive *trans*-**3b** (80%) and *trans*-**3f** (60%).

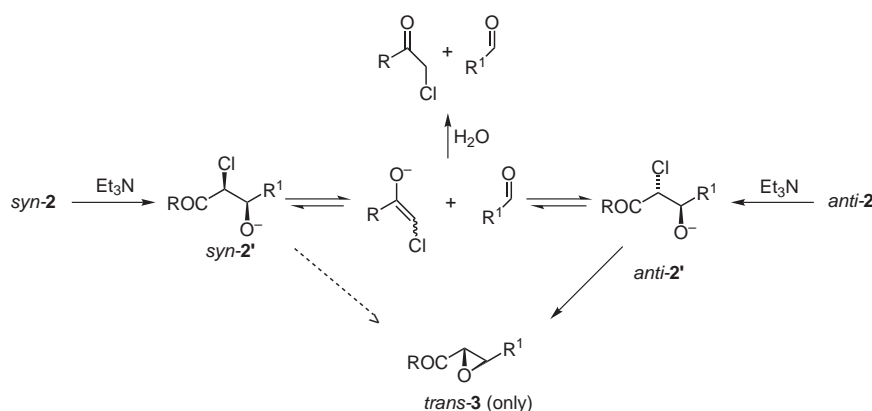
Additional experimental evidence for the equilibrium between the diastereomeric forms of alkoxides **2'** were obtained from 1H NMR spectroscopy. Thus, compound *syn*-**2d** and a 3-fold excess of triethylamine were stirred together in methanol, at 10 °C for seven hours. At the end of this period, the reaction was quenched with water and the organics were extracted with ethyl acetate. The extract was dried (Na_2SO_4) and pumped under high vacuum. The resulting oil was dissolved in $CDCl_3$ and its 1H NMR spectrum recorded. The following compounds constituted the mixture: 2-bromobenzaldehyde, α -chloroacetophenone, *syn*-**2d**, *anti*-**2d**, *trans*-**3d** and Et_3NHCl . The same mixture of products was detected from an analogous experiment involving the diastereomer *anti*-**2d**.

The $InBr$ -mediated coupling of α,α -dichloroacetophenones with carbonyl compounds is closely related to the Darzens condensation between α -chloroacetophenone and aldehydes

giving rise to the epoxy ketones **3**,^{5,9} which is promoted by strong bases, such as MOH (M = Li, Na, K) at room temperature. The key intermediate in the condensation leading to the epoxyketones **3** is the corresponding metal enolate **2'**. It was possible to isolate the primary coupling products **2** from α -chloroacetophenone and aldehydes using potassium hexamethyldisilazide or lithium diisopropylamide at -85 °C,¹⁰ samarium(III) hexamethyldisilazide at -30 °C,¹¹ and tri-*n*-butylamine in the presence of $TiCl_4$ at -78 °C,¹² followed by hydrolysis at these low temperatures. It is imperative to work at such low temperatures to prevent the ring-closure reaction of the lithium, sodium, potassium and ammonium enolate **2'** to the corresponding epoxy ketone **3**. The major difference between these previously reported works and the present protocol is the exceptional stability of the indium(III) alkoxide **2'**, which resisted ring-closure at room temperature and allowed the isolation of the 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one derivatives **2**. Furthermore, this alternative route to compounds **2** is conducted in a neutral medium, which is compatible with aldehydes that do not tolerate basic conditions.

The compounds **2** synthesized in this work were also used to confirm the epimerization at their α -carbonilic stereogenic centers, which is responsible for the rigorous stereoselectivity of the ring-closure reactions leading exclusively to *trans*-epoxyketones **3** as proposed before.⁵ Other uses of compounds **2** as starting materials for preparation of (*Z*)- α -chloroenones and α,β -unsaturated ketones¹⁰ are currently being investigated and will be reported in due course.

To this end, we would like to point out the differences between the present results with the very similar reaction of α,α -dibromoacetophenone with benzaldehyde (and octanal) promoted by indium metal, which leads directly to a diastereomeric mixture of the oxyranes **3** with a large predominance of the *cis* isomer (*cis:trans* = 9:1).¹³ As also observed in our earlier study,² the use of indium monobromide as the promoter of organic reactions may lead to different products than those obtained from reactions mediated by metallic indium.



Scheme 2 Ring-closure reactions of compounds **2** to their corresponding epoxy ketones

General Procedure for the Synthesis of 2-Chloro-3-hydroxypropan-1-one Derivatives 2a–q

Procedure (a) under Anhydrous Conditions

A Schlenk tube, truly dried under vacuo, was charged with InBr (195 mg, 1 mmol) suspended in dried (sodium/benzophenone) THF (2 mL). To this suspension was sequentially added α,α -dichloroacetophenone (1 mmol) and the aldehyde (1 mmol). The reaction was kept under magnetic stirring for 10 h at r.t. (20 °C). At the end of this period, the reaction was quenched with H₂O (20 mL) and extracted with EtOAc. The organic layer was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered, and evaporated to dryness. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexane–EtOAc) to produce the corresponding compound **2** (see Table 1) as an inseparable (except for compound **2d**) mixture of diastereomers.

Procedures (b), (c) and (d) in Aqueous Media (Table 1)

The same procedure used above was followed, except that after the aldehyde, 1 mmol of H₂O was added to the reaction mixture. NMR (¹H and ¹³C) spectra of compounds **2a–q** are as follow.¹⁴ Mass spectrometric studies on these compounds revealed, in the majority of cases, their decomposition to the corresponding α -chloroketones and aldehydes, via the retro-aldol process discussed above.

2-Chloro-3-hydroxy-1,3-diphenylpropan-1-one (2a),

syn:anti = 4:1¹⁰

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.44 (s, 1 H), 5.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.30–5.32 (m, 1 H), 5.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 0.8 H, *syn*), 7.27–7.66 (m, 8 H), 7.88–8.04 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 57.57, 61.45, 73.31, 74.59, 126.80, 127.17, 128.27, 128.31, 128.41, 128.63, 128.65, 128.73, 128.92, 133.98, 134.20, 134.67, 138.63, 139.20, 194.07, 194.38.

2-Chloro-3-(4'-chlorophenyl)-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2b), *syn:anti* = 3:2¹⁰

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.20–3.70 (very br s, 1 H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.10 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.6 H, *syn*), 5.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.6 H, *syn*), 7.17–7.58 (m, 7 H), 7.78–7.93 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 57.51, 61.05, 72.65, 74.04, 128.31, 128.56, 128.61, 128.66, 128.82, 128.85, 128.91, 129.06, 134.15, 134.22, 134.25, 134.31, 134.36, 134.59, 137.23, 137.71, 194.09, 194.26. Anal. Calcd (%) for C₁₅H₁₂O₂Cl₂: C, 61.02; H, 4.11. Found: C, 61.74; H, 4.46.

3-(4'-Bromophenyl)-2-chloro-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2c), *syn:anti* = 4:1

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.90–3.40 (very br s, 1 H), 4.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.10 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.8 H, *syn*), 5.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.26 (d, *J* = 5.0 Hz, 0.8 H, *syn*), 7.22–7.65 (m, 7 H), 7.80–7.96 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 57.38, 60.86, 72.61, 74.08, 122.40, 122.56, 128.61, 128.85, 128.88, 128.95, 128.98, 129.08, 131.53, 131.57, 134.05, 134.32, 134.38, 134.48, 137.71, 138.14, 194.12, 194.25.

syn-3-(2'-Bromophenyl)-2-chloro-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2d)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 4.09 (very br s, 1 H), 5.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.73 (very br s, 1 H), 7.21–7.25 (m, 1 H), 7.41–7.44 (m, 1 H), 7.52–7.58 (m, 3 H), 7.65–7.69 (m, 1 H), 7.77–7.80 (m, 1 H), 8.05–8.07 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 58.01, 71.08, 121.06, 127.45, 128.91, 129.21, 129.62, 130.17, 132.38, 133.86, 134.48, 137.71, 195.55.

anti-3-(2'-Bromophenyl)-2-chloro-3-hydroxy-1-phenylpropan-1-one (2d)

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.00–4.00 (very br s, 1 H), 5.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 5.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H), 7.01–7.53 (m, 7 H), 7.80–7.84 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 56.11, 74.21, 123.10, 127.74,

128.72, 128.73, 128.85, 129.83, 132.88, 134.18, 134.74, 138.16, 194.39.

2-Chloro-3-hydroxy-3-(4'-methylphenyl)-1-phenylpropan-1-one (2f), *syn:anti* = 4:1

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.23 (s, 2.4 H, *syn*), 2.29 (s, 0.6 H, *anti*), 2.90–3.30 (very br s, 1 H), 5.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.15–5.20 (m, 1 H), 5.26 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.8 H, *syn*), 7.04–7.55 (m, 7 H), 7.79–7.97 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 21.07, 21.15, 57.64, 61.52, 73.23, 74.60, 126.78, 127.12, 128.73, 128.75, 128.86, 129.04, 129.12, 134.04, 134.07, 134.37, 134.78, 135.66, 136.23, 138.17, 138.35, 194.10, 194.54.

2-Chloro-3-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (2g), *syn:anti* = 3:2

¹H NMR (CDCl₃): δ = 3.40–3.60 (very br s, 1 H), 3.71 (s, 1.8 H, *syn*), 3.78 (s, 1.2 H, *anti*), 5.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.30 (s, 1.2 H, *syn*), 6.81–6.93 (m, 2 H), 7.33–7.60 (m, 5 H), 7.84–8.03 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 54.93, 54.99, 57.78, 61.41, 73.06, 74.07, 113.60, 113.65, 128.07, 128.31, 128.52, 128.56, 128.59, 128.82, 130.67, 131.42, 133.80, 133.83, 134.23, 134.70, 159.33, 159.46, 193.86, 194.34.

2-Chloro-3-hydroxy-1-phenylhexan-1-one (2j), *syn:anti* = 4:1¹²

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.82–0.91 (m, 3 H), 1.31–1.81 (m, 4 H), 2.90 (s, 1 H), 4.11–4.20 (m, 1 H), 4.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.00 (d, *J* = 4.0 Hz, 0.8 H, *syn*), 7.36–7.60 (m, 3 H), 7.88–7.94 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 13.75, 13.79, 18.40, 18.73, 34.82, 35.67, 57.76, 60.82, 70.71, 71.55, 128.68, 128.78, 128.91, 128.96, 133.95, 134.07, 134.32, 134.67, 194.39, 194.53.

2-Chloro-3-hydroxy-4-methyl-1-phenylpentan-1-one (2k), *syn:anti* = 4:1⁵

¹H NMR (CDCl₃): δ = 0.88–1.00 (m, 6 H), 1.76–1.95 (m, 0.8 H, *syn*), 2.07–2.23 (m, 0.2 H, *anti*), 2.72–2.92 (very br s, 1 H), 3.76 (dd, *J* = 7.2, 3.4 Hz, 0.8 H, *syn*), 4.02 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 0.2 H, *anti*), 4.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.2 H, *anti*), 5.21 (d, *J* = 3.4 Hz, 0.8 H, *syn*), 7.36–7.57 (m, 3 H), 7.83–7.95 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 17.93, 19.02, 28.58, 30.86, 54.62, 59.56, 75.10, 75.96, 128.33, 128.62, 128.77, 128.88, 133.85, 133.98, 134.26, 134.81, 194.48, 194.59.

2-Chloro-3-hydroxy-1,5-diphenylpent-4-(*E*)-en-1-one (2l), *syn:anti* = 1:1

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.40–3.20 (very br s, 1 H), 4.82–4.91 (m, 1 H), 4.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 0.5 H, *anti*), 5.09 (d, *J* = 5.1 Hz, 0.5 H, *syn*), 6.18 (dd, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 0.5 H), 6.32 (dd, *J* = 15.8, 6.2 Hz, 0.5 H), 6.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1 H, *syn* + *anti*), 7.16–7.59 (m, 8 H), 7.90–7.98 (m, 2 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 57.62, 60.49, 72.15, 72.92, 126.01, 126.42, 126.68, 126.71, 128.05, 128.08, 128.54, 128.58, 128.84, 128.90, 129.04, 129.08, 133.52, 133.54, 134.18, 134.22, 134.39, 134.64, 136.11, 136.22, 193.99, 194.10.

3-Chloro-4-hydroxy-4-phenylbutan-2-one (2m), *syn:anti* = 3:2¹⁵

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.15 (s, 1.8 H, *syn*), 2.23 (s, 1.2 H, *anti*), 3.24 (very br s, 1 H), 4.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.4 H, *anti*), 4.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6 H, *syn*), 4.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.10 (d, *J* = 4.8 Hz, 0.6 H, *syn*), 7.22–7.31 (m, 5 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 27.35, 28.14, 64.54, 68.51, 73.48, 74.82, 126.33, 126.89, 128.33, 128.35, 128.37, 128.53, 138.78, 138.89, 203.12, 203.21.

3-Chloro-4-(4'-chlorophenyl)-4-hydroxybutan-2-one (2n), *syn:anti* = 3:2

¹H NMR (CDCl₃): δ = 2.20 (s, 1.8 H, *syn*), 2.25 (s, 1.2 H, *anti*), 3.20 (very br s, 1 H), 4.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4 H, *anti*), 4.29 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.6 H, *syn*), 4.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4 H, *anti*), 5.11 (d, *J* = 4.4 Hz, 0.6 H, *syn*), 7.18–7.30 (m, 4 H). ¹³C NMR (CDCl₃): δ = 27.65, 28.25,

64.24, 68.04, 72.71, 74.17, 127.79, 128.37, 128.57, 128.60, 134.19, 134.40, 137.37, 137.40, 203.09, 203.20. MS (EI, 70 eV, for ^{35}Cl): m/z (%) = 232 (1) [M], 197 (20), 141 (100), 77 (65). Anal. Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_2$: C, 51.50; H, 4.33. Found: C, 52.55; H, 4.81.

3-Chloro-4-hydroxy-4-(4'-methoxyphenyl)butan-2-one (2o), *syn:anti* = 1:1

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.11 (s, 1.5 H), 2.22 (s, 1.5 H), 2.95 (very br s, 1 H), 3.69 (s, 1.5 H), 3.70 (s, 1.5 H), 4.20 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H, *anti*), 4.30 (d, J = 5.4 Hz, 0.5 H, *syn*), 4.84 (d, J = 8.2 Hz, 0.5 H, *anti*), 5.00 (d, J = 5.4 Hz, 0.5 H, *syn*), 6.76–6.82 (m, 2 H), 7.15–7.22 (m, 2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 27.30, 28.19, 55.10, 55.11, 64.73, 68.47, 73.31, 74.42, 113.71, 113.78, 127.67, 128.12, 130.67, 131.03, 159.47, 159.57, 203.08, 203.27.

3-Chloro-4-hydroxytridecan-2-one (2p), *syn:anti* = 1:1

^1H NMR (CDCl_3): δ = 0.78 (t, 3 H), 1.25–1.71 (m, 16 H), 2.34 (s, 1.5 H), 2.36 (s, 1.5 H), 2.38 (br s, 1 H), 3.97 (td, J = 7.8, 2.7 Hz, 0.5 H), 4.04–4.12 (m, 1 H), 4.22 (d, J = 3.1 Hz, 0.5 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 14.02, 14.06, 22.61, 25.14, 25.43, 29.23, 29.31, 29.36, 29.44, 29.50, 31.82, 33.01, 34.04, 65.14, 68.40, 71.57, 72.38, 203.55, 204.16.

3,5,5-Trichloro-4-hydroxy-4-methylpentan-2-one (2q), *syn:anti* = 1:1

^1H NMR (CDCl_3): δ = 1.50 (s, 1.5 H), 1.54 (s, 1.5 H), 2.42 (s, 1.5 H), 2.43 (s, 1.5 H), 3.28 (very br s, 0.5 H), 3.58 (very br s, 0.5 H), 4.55 (s, 0.5 H), 4.67 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5 H), 6.07 (s, 0.5 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 18.80, 19.48, 28.17, 29.60, 63.82, 65.78, 76.75, 76.90, 77.46, 78.38, 202.71, 204.00.

General Procedure for the Ring-Closure Reaction of 2-Chloro-3-hydroxypropan-1-one Derivatives 2 to the Epoxyketones 3

The 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one derivative 2 as a mixture (*syn* + *anti*) of diastereomers (except for experiments involving compounds 2d, when previously separated diastereomers were used) was dissolved in MeOH (1 mL) at r.t. To this solution, Et_3N (3 mmol) was added via syringe and the reaction kept under magnetic stirring for 20 h. At the end of this period, the reaction was quenched with H_2O (10 mL) and the organics extracted with EtOAc. The organic phase was dried (Na_2SO_4), pumped to dryness and the pure *trans*-epoxyketone 3 was purified by column chromatography in hexanes–EtOAc mixture. Yields and spectroscopic data for the epoxyketones 3 follow.

***trans*-2-Benzoyl-3-(4'-chlorophenyl)oxirane (3b, 80% from a mixture *syn* + *anti* of 2b)¹⁶**

^1H NMR (CDCl_3): δ = 3.97 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 4.17 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.21–7.29 (m, 4 H), 7.38–7.42 (m, 2 H), 7.52–7.55 (m, 1 H), 7.90–7.92 (m, 2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 58.52, 60.80, 127.05, 128.24, 128.80, 128.90, 133.95, 134.00, 134.80, 135.30, 192.60. MS (EI, 70 eV, for ^{35}Cl): m/z (%) = 258 (23) [M], 125 (38), 105 (97), 77 (100).

***trans*-2-Benzoyl-3-(2'-bromophenyl)oxirane (3d, 80% from *syn* 2d, and 71% from *anti*-2d)**

^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.08 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 4.27 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.12–7.60 (m, 7 H), 7.96–8.01 (m, 2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 59.21, 59.99, 122.48, 126.41, 127.78, 128.40, 128.79, 130.00, 132.42, 133.99, 135.33, 135.40, 192.69.

***trans*-2-Benzoyl-3-(4'-methylphenyl)oxirane (3f, 60% from a mixture *syn* + *anti* of 2f)**

^1H NMR (CDCl_3): δ = 2.29 (s, 3 H), 3.97 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 4.20 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.11–7.19 (m, 4 H), 7.38–7.54 (m, 3 H), 7.91–7.93 (m, 2 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 21.18, 59.36, 61.01, 125.73, 128.28, 128.80, 129.40, 132.44, 133.85, 135.50, 139.98, 193.15. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (25) [M], 105 (97), 77 (100).

Acknowledgment

R.P.D. is grateful to CNPq for the award of a scholarship. Prof. Robert Alan Burrow is acknowledged for his help on the crystallographic studies.

References and Notes

- (1) For discussion see: Peppe, C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 227.
- (2) Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 1187.
- (3) Larger amounts of H_2O should be avoided because this induces disproportionation of the monobromide into indium metal and InBr_3 . For discussion of disproportionation of indium monohalides in presence of donor ligands, see: Peppe, C.; Tuck, D. G.; Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165.
- (4) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633.
- (5) Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.
- (6) Crystallographic data for the compound $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ (*syn*-2d) is deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre under the number CCDC 287226.
- (7) Crystallographic data for the compound $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ (*trans*-3d) is deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre under the number CCDC 287227.
- (8) α -Chloroacetophenone: ^1H NMR (CDCl_3): δ = 4.73 (s, 2 H), 7.51–7.97 (m, 5 H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = 46.04, 128.46, 128.86, 133.99, 134.16, 191.03. MS (EI, 70 eV, for ^{35}Cl): m/z (%) = 154 (10) [M], 105 (100), 77 (100), 51 (70).
- (9) Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; Töke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4539.
- (10) (a) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7775. (b) Concellón, J. M.; Huerta, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1931.
- (11) The authors also described the first successful aldol reaction between α,α -dichloroketones and aldehydes, catalyzed by samarium(III) hexamethyldisilazide, to produce 2,2-dichloro-3-hydroxypropan-1-one derivatives: Sasai, H.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2661.
- (12) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269.
- (13) Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, K.; Ikeda, T.; Butsugan, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2803.
- (14) Compounds 2a–q were isolated from column chromatography as a mixture of diastereomers. We notice that the NMR data correspond to the major fraction containing the mixture isolated by column chromatography. Therefore, they do not correspond to the diastereomeric ratio described in Table 1, which is the sum of all fractions containing the diastereomers.
- (15) Kitazume, T.; Jiang, Z.; Kasai, K.; Mihara, Y.; Suzuki, M. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 205.
- (16) Kumaraswamy, G.; Sastry, M. N. V.; Jena, N.; Kumar, K. R.; Vairamani, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3797.

Anexo 3

Artigo (Referência Bibliográfica 28):

Indium(I) bromide-promoted stereoselective preparation of (*E*)- α,β -unsaturated ketones via sequential intermolecular aldol-type coupling/elimination reactions of α,α -dichloroketones with aldehydes

Peppe, C.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5868.

Indium(I) bromide-promoted stereoselective preparation of (*E*)- α,β -unsaturated ketones via sequential intermolecular aldol-type coupling/elimination reactions of α,α -dichloroketones with aldehydes

Clovis Peppe ^{*}, Rafael Pavão das Chagas

Laboratório de Materiais Inorgânicos, Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Maria, 97105-900 Santa Maria-RS, Brazil

Received 17 August 2006; received in revised form 19 September 2006; accepted 19 September 2006
Available online 29 September 2006

Abstract

Indium(I) bromide promotes the reaction of α,α -dichloroketones with aldehydes to produce (*E*)- α,β -unsaturated ketones, exclusively. The transformation occurs via two sequential reactions, an aldol-type coupling between the two carbonylic reagents followed by an elimination process.

© 2006 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Indium; Organoindium; Carbon–carbon bond formation; Aldol-type coupling; Elimination reaction; Sequential chemical reactions

1. Introduction

Aldol coupling between carbonyl compounds followed by elimination and the Wittig reactions are amongst the most important methods to prepare α,β -unsaturated carbonyl compounds [1]. However, both methods suffer of undesired limitations. Self condensation products are frequently encountered as by-products in the former process, when both carbonyl starting materials are enolizable substances. Similarly, in the Wittig reactions, the phosphoranes and the strong bases used to generate them are not compatible with enolizable carbonyl compounds and again can lead to self condensation products. Recent work has demonstrated that α,α -dihalogenocarbonyl compounds can be reduced by samarium(II) iodide or chromium(II) chloride; the products from these reductions couple with aldehydes to produce, after elimination, α,β -unsaturated carbonyl compounds [2]. The rigorous stereoselectivity of the reaction leading exclusively to the (*E*)-isomers was con-

sidered an important improvement over the previous mentioned methods.

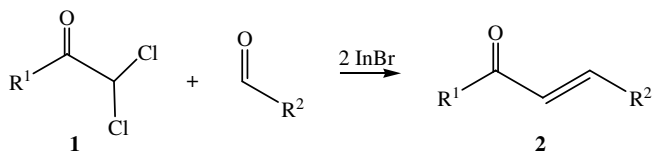
Recently, we have demonstrated that dibromoacetonitrile reacts with aldehydes mediated by indium monobromide to afford 2-alkenenitriles, through a sequence of a coupling followed by an elimination process [3]. In this paper, we aim to show that indium monobromide is also an effective reagent to promote the reaction between α,α -dichloroketones **1** with aldehydes to produce certain (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2** (Scheme 1) via the same coupling/elimination sequence.

2. Results and discussion

The reaction between equimolar amounts of α,α -dichloroketones **1** and selected aldehydes promoted by 2 M equiv. of InBr, in refluxing THF, gives rise to the (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2** products described at Table 1.

The stereochemistry of the olefinic products **2a–k** was determined by ¹H NMR spectroscopy; the coupling constants relating the two olefinic protons in the range 15.7 ± 0.6 Hz (see Section 4) characterize the exclusive production of the *E*-isomers.

^{*} Corresponding author. Tel.: +55 55 3220 8868; fax: +55 55 3220 8031.
E-mail address: peppe@quimica.ufsm.br (C. Peppe).

Scheme 1. InBr-promoted synthesis of (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2**.Table 1
The generality of the InBr-promoted synthesis of (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2**

Entry	R ¹	R ²	Yield
a	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	77
b	C ₆ H ₅	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	78
c	C ₆ H ₅	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	66
d	C ₆ H ₅	<i>o</i> -BrC ₆ H ₄	64
e	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	56
f	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	55
g	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	60
h	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	57
i	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	62
j	CH ₃	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	33
k	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄	32
l	CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	Traces

The proposed mechanism for this transformation consists of two sequential reactions and it is given at Scheme 2. The first reaction is an aldol coupling between the aldehyde with the indium(III) enolate **3**, generated by the ox-

idative insertion of InBr into one of the carbon–chlorine bonds of the α,α -dichloro ketone **1**, as we have determined previously when, after aqueous work-up, we have isolated the 2-chloro-3-hydroxy-propan-1-one derivatives **6** as a mixture of diastereoisomers [4a]. A second oxidative insertion of the monobromide into the carbon–chlorine bond of the indium alkoxide **4** produces the dimetallic intermediate **5**, which is the key species leading to the enones **2**, through an elimination process.

The rigorous stereoselectivity during elimination of the indium(III) oxide (X₂In)₂O from intermediate **5** is understood in terms of the chairlike six-membered transition state depicted at Fig. 1, in which the aldehyde R² group adopts equatorial orientation in relation to the dichloro ketone R¹ substituent to avoid 1,3-diaxial repulsive interac-

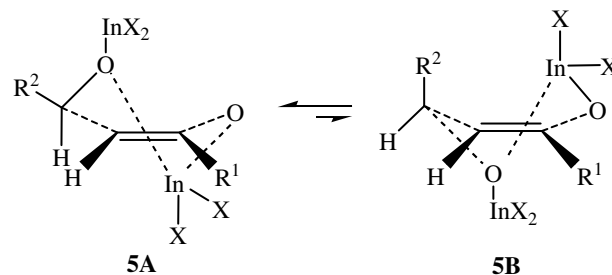
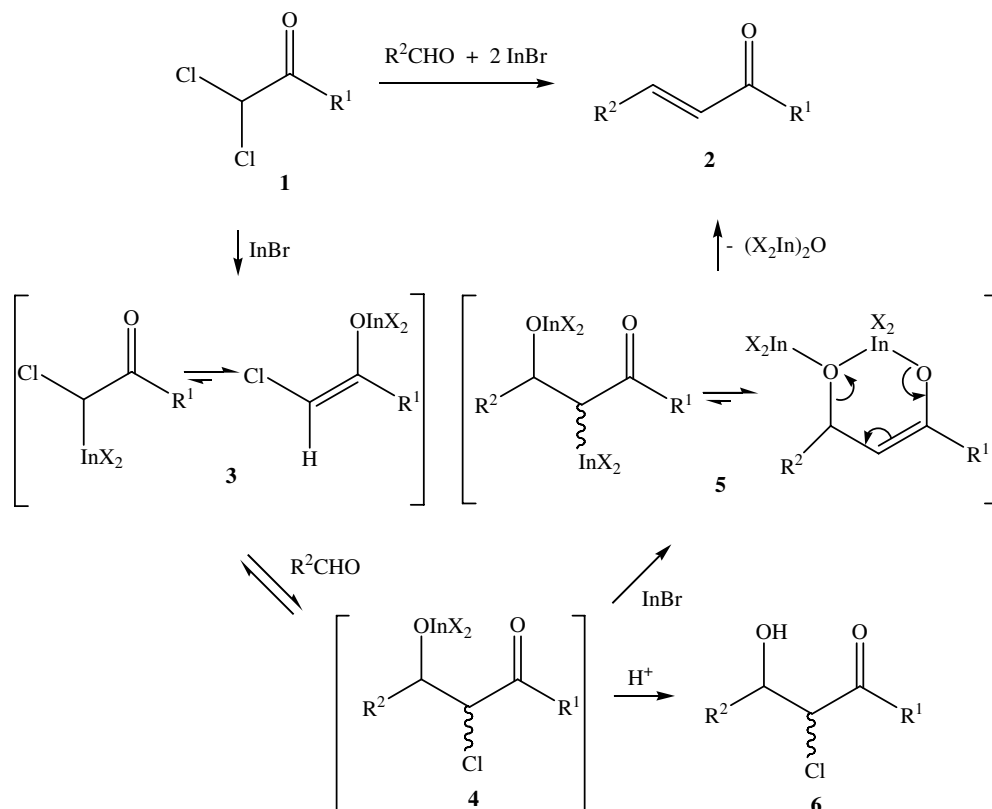


Fig. 1. Transition state model.

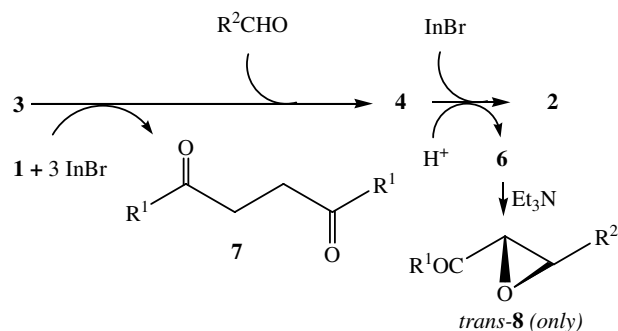
Scheme 2. Proposed mechanism for InBr-mediated synthesis of (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2**.

tion. Such an intermediate was proposed previously by Concellón and co-workers when studying similar processes promoted by SmI_2 or CrCl_2 and seems very appropriated to explain the present InBr -mediated process [2]. A comparison between the stereoselective aspects of this sequence of reactions involving dichloroketones and aldehydes with the analogous process with dibromoacetonitrile previously reported is important because it lends some indirect support to the proposed cyclic intermediate **5**. No cyclic intermediate is possible from the nitrile due to the linear geometry of its CN bond. Therefore, as expected, dibromoacetonitrile affords mixtures of both (*Z* and *E*) diastereoisomers of the corresponding 3-organyl-2-alkenenitriles.

The efficiency of the reaction is governed by the nature of both organyl groups, R^1 and R^2 . The chalcones **2a–f** and the 3-alkyl-1-phenyl-prop-2-en-1-one derivatives **2g–i** derived from α,α -dichloroacetophenone were obtained in moderate to good yields. On the other hand, the products derived of α,α -dichloroacetone were obtained in low yields, and only from reactions with aromatic aldehydes (**2j–k**). At this point, it is important to notice that the major by-products which were isolated from ineffective reactions were the aldehyde starting material and the corresponding α -chloroketone; the dynamic equilibrium involving the proposed intermediates $\mathbf{3} \rightleftharpoons \mathbf{4}$, which was discussed in our previous work [4a], is an important operative feature in the proposed sequence of reactions and accounts for the observed by-products. Successful reactions (entries **a–i**) seem to be closely associated with the thermodynamic stability of the enone product **2** and are achieved preferentially for 1-aryl and 3-aryl substituted products. Comparison of the results obtained from this InBr -mediated process with the two other sequential methods to transform α,α -dichloroketones and aldehydes into α,β -unsaturated ketones **2** promoted by SmI_2 and CrCl_2 [2c] is important to guide to the correct choice amongst these reagents. The reaction is quite general when promoted by a sixfold excess of CrCl_2 , while certain aldehydes resisted the transformation promoted by SmI_2 . The present InBr -promoted method does not require excess of the inorganic reagent and shows generality similar to the process promoted by CrCl_2 , although smaller yields were systematically obtained.

3. Conclusion

We have demonstrated how to use indium monohalides to produce reactive organoindium(III) species from gem-dihalogenoketones, capable of useful organic transformations [3,4a]. The indium enolate, **3** obtained from the oxidative insertion of InBr into one of the carbon–chlorine bonds of the dichloroketone can be used for several purposes: it couples with a second molecule of the dichloroketone to produce, after reduction with excess of indium



Scheme 3. Products derived from indium enolate **3**.

monobromide, the corresponding 1,4-butanediones, **7** [5]; alternatively, the enolate condensates with an aldehyde to give the corresponding 2-chloro-3-hydroxypropan-1-one derivative, **6** [4a]; which can easily be converted into the *trans*-epoxyde **8** by treatment with a convenient base (Scheme 3) [4a].

Now, we have extended this sequence of reactions to produce the (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2**, through an aldol coupling followed by an elimination reaction. The key step in the sequence is the ejection of the β -related chlorine and oxygen atoms of the diindium intermediate **5**. The sequential reactions are conducted in neutral conditions and offer a single step, one-pot, new protocol for preparing enones **2**. Despite the fact that the primary enolate **3** is produced as a mixture of diastereoisomers [4a], the *E*-isomers of the enones **2** were obtained with complete stereoselectivity, through a transition state **5** that minimize steric repulsion between the organyl groups attached to the aldehyde and to the dichloroketone starting materials. Moreover, we expect that this work shed some light on how to use indium(I) salts to prepare reactive organoindium(III) compounds capable of useful organic transformations.

4. Experimental section

4.1. General data

Indium monobromide was prepared by heating indium metal and indium tribromide (molar ratio 2:1) in a vacuum sealed tube, at 450°C for 24 h. α,α -Dichloroacetone and α,α -dichloroacetophenone (Aldrich) were distilled before used under atmospheric and reduced pressures, respectively. All the aldehydes were obtained from commercial suppliers and purified, when necessary, according to standard procedures [6]. ^1H and ^{13}C NMR spectra were acquired on a Bruker DPX 200 spectrometer (^1H at 200.13 MHz and ^{13}C at 50.32 MHz). Mass spectra were registered in a HP 6890 GC (equipped with a split–splitless injector and a cross-linked HP-5 capillary column measuring of 30 m and with internal diameter of 0.32 mm) connected to a HP 5973 MSD spectrometer, with helium as the carrier gas.

4.2. Indium(I) bromide-promoted stereoselective preparation of (*E*)- α,β -unsaturated ketones via sequential intermolecular aldol-type coupling/elimination reactions of α,α -dichloroketones and aldehydes. General experimental procedure

A Schlenk test tube equipped with a condenser, truly dried under high vacuum, was charged with 2 mL of dry (sodium) THF, 195 mg (1.0 mmol) of the red solid InBr and the α,α -dichloroketones (0.5 mmol). To this mixture was added 0.5 mmol of the aldehyde and the reaction was kept under reflux for 14 h. At the end of this period, the reaction was quenched with water. The organics were extracted with ethyl acetate. The extract was dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The (*E*)- α,β -unsaturated ketones **2** were separated by column chromatography with hexanes or hexanes–ethyl acetate mixtures. Yields of reactions are given in Table 1, and spectroscopic data for products **2a–l** are as follow:

(*E*)-1,3-Diphenyl-2-propen-1-one, **2a** (CAS: 614-47-1) [7]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.39$ – 7.67 (m, 8H), 7.54 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 8.01–8.06 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 121.82$, 128.28, 128.32, 128.44, 128.77, 130.37, 132.62, 134.65, 137.97, 144.60, 190.24; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (100) [M], 131 (76), 103 (76), 77 (100), 51 (69).

(*E*)-3-(4-Chlorophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one, **2b** (CAS: 956-04-7) [8]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.39$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.49–7.62 (m, 5H), 7.76 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 122.42$, 128.47, 128.65, 129.22, 129.56, 132.91, 133.34, 136.40, 137.98, 143.29, 190.22; MS (EI, 70 eV, for ^{35}Cl): m/z (%) = 242 (79) [M], 207 (50), 165 (41), 105 (53), 77 (100).

(*E*)-3-(4-Bromophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one, **2c** [9]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.44$ (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.38–7.55 (m, 7H), 7.67 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.91–7.96 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 122.63$, 124.77, 128.47, 128.65, 129.75, 132.20, 132.90, 133.84, 138.04, 143.32, 190.20; MS (EI, 70 eV, for ^{79}Br): m/z (%) = 286 (38) [M], 207 (57), 105 (57), 77 (100).

(*E*)-3-(2-Bromophenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one, **2d**: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 7.13$ – 7.30 (m, 2H), 7.35 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.40–7.68 (m, 5H), 7.92–7.97 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 125.00$, 125.84, 127.67, 127.83, 128.60, 128.61, 131.29, 132.91, 133.50, 135.00, 137.81, 143.16, 190.40; MS (EI, 70 eV, for ^{79}Br): m/z (%) = 286 (5) [M], 207 (100), 105 (16), 77 (37), 51 (21).

(*E*)-3-(4-Methylphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one, **2e**: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.40$ (s, 3H), 7.24 (d, 2H), 7.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.48–7.61 (m, 5H), 7.81 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 8.01–8.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 21.46$, 117.94, 121.12, 128.42, 128.53, 129.65, 132.15, 132.58, 138.35, 141.01, 144.87, 190.59; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 222 (33) [M], 207 (100), 145 (35), 115 (48), 105 (29), 77 (71).

(*E*)-3-(4-Methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propen-1-one, **2f** (CAS: 959-33-1) [10]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 3.75$ (s, 3H), 6.81–6.88 (m, 2H), 7.33 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.34–7.55 (m, 5H), 7.71 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.91–7.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 55.22$, 114.31, 119.66, 127.48, 128.26, 128.41, 130.09, 132.39, 138.39, 144.52, 161.57, 190.35; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 238 (100) [M], 161 (58), 108 (46), 77 (86).

(*E*)-1-Phenyl-2-hexen-1-one, **2g** [11]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.86$ (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.44 (sex, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.12–2.24 (m, 2H), 6.77 (dt, $J = 15.4$ Hz, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (dt, $J = 15.4$ Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.30–7.48 (m, 3H), 7.80–7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 13.58$, 21.27, 34.65, 125.86, 128.31, 128.32, 132.40, 137.83, 149.61, 190.68; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 174 (100) [M], 159 (36), 145 (100), 131 (84), 105 (100), 77 (100), 55 (100).

(*E*)-4-Methyl-1-phenyl-2-penten-1-one, **2h** [12]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 1.04$ (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 2.36–2.58 (m, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.5$ Hz, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 15.5$ Hz, 6.5 Hz, 1H), 7.32–7.50 (m, 3H), 7.81–7.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 21.27$, 31.40, 122.97, 128.38, 128.40, 132.45, 137.98, 155.90, 191.18; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 174 (86) [M], 159 (53), 145 (17), 131 (26), 105 (100), 77 (100).

(*E*)-1-Phenyl-2-dodecen-1-one, **2i** (CAS: 100696-90-0) [13]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 0.81$ (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.14–1.33 (m, 12H), 1.37–1.53 (m, 2H), 2.24 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J = 15.7$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.30–7.50 (m, 3H), 7.83–7.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 14.08$, 22.64, 28.13, 29.22, 29.26, 29.38, 29.46, 31.83, 32.84, 125.79, 128.45, 128.48, 132.53, 137.96, 150.21, 190.96; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 258 (22) [M], 159 (74), 133 (79), 120 (100), 105 (100), 77 (100), 55 (69).

(*E*)-4-(4-Chlorophenyl)-3-buten-2-one, **2j** (CAS: 3160-40-5) [14]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.37$ (s, 3H), 6.67 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.33–7.50 (m, 4H), 7.47 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 27.57$, 127.44, 129.19, 129.32, 132.90, 136.37, 141.76, 197.94.

(*E*)-4-(4-Methoxyphenyl)-3-buten-2-one, **2k** (CAS: 3815-30-3) [15]: ^1H NMR (CDCl_3): $\delta = 2.35$ (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 6.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.85–6.94 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 7.40–7.53 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta = 27.32$, 55.32, 114.37, 124.94, 126.97, 129.89, 143.21, 161.54, 198.37; MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 176 (40) [M], 161 (100), 133 (36), 118 (18), 89 (24).

Acknowledgement

C.P. thanks CNPq for grants, and R.P.D. for the award of a scholarship.

References

- [1] For discussion and references see: J. March, *Advanced Organic Chemistry. Reactions Mechanisms and Structure*, fourth ed., Wiley, New York, 1992, pp. 937–964.

- [2] (a) For reactions with dibromoacetic acid promoted by SmI_2 see: J.M. Concellón, C. Concellón, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 1728;
(b) for reactions with alkyl dibromoacetate promoted by SmI_2 and CrCl_2 see: J.M. Concellón, C. Concellón, C. Méjica, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 6111;
(c) for a comparative study of reactions with dichloroketones promoted by SmI_2 , $\text{SmI}_2/\text{FeCl}_3$ and CrCl_2 see: J.M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Concellón, P. Díaz, *Synlett* (2006) 837;
(d) For reactions with 2-chloro-3-hydroxy ketones or esters promoted by SmI_2 and CrCl_2 see: J.M. Concellón, H. Rodríguez-Solla, C. Méjica, *Tetrahedron* 62 (2006) 3292.
- [3] (a) J.A. Nóbrega, S.M.C. Gonçalves, C. Peppe, *Tetrahedron Lett.* 41 (2000) 5779;
(b) C. Peppe, P.D. Mello, R.P. das Chagas, *J. Organomet. Chem.* 691 (2006) 2335.
- [4] (a) C. Peppe, R.P. das Chagas, *Synlett* (2006) 605;
(b) for an analogous diastereoselective Reformatski-type reactions of ketones and α -bromo esters promoted by InBr see: S.A. Babu, M. Yasuda, I. Shibata, A. Baba, *Org. Lett.* 6 (2004) 4475.
- [5] C. Peppe, R.P. das Chagas, *Synlett* (2004) 1187.
- [6] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals*, third ed., Pergamon, Oxford, 1988.
- [7] A. Iwata, H.Q. Tang, A. Kunai, J. Ohshita, Y. Yamamoto, C. Matui, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 5170.
- [8] Z.Z. Huang, Y. Tang, *J. Org. Chem.* 67 (2002) 5320.
- [9] X. Huang, L.H. Xie, H. Wu, *J. Org. Chem.* 53 (1988) 4862.
- [10] B.C. Ranu, R. Jana, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 8621.
- [11] W.S. Trahanovsky, S.L. Emeis, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 3773.
- [12] J.M. Chong, L.X. Shen, N.J. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 1822.
- [13] L.-J. Zhang, Y.-Z. Huang, *J. Organomet. Chem.* 454 (1993) 101.
- [14] W. Wang, Y. Mei, H. Li, J. Wang, *Org. Lett.* 7 (2005) 601.
- [15] B.T. Lee, T.O. Schrader, B. Martín-Matute, C.R. Kauffman, P. Zhang, M.L. Snapper, *Tetrahedron* 60 (2004) 7391.

