

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

**ESTUDO DA APLICAÇÃO DE BROMETO DE ÍNDIO(III)
EM REAÇÕES PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES
CARBONO-CARBONO**

TESE DE DOUTORADO

Rafael Pavão das Chagas

Santa Maria, RS, Brasil

2011

ESTUDO DA APLICAÇÃO DE BROMETO DE ÍNDIO(I) EM REAÇÕES PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO- CARBONO

por

Rafael Pavão das Chagas

Tese apresentada ao Curso de Doutorado 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
Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang

Santa Maria, RS, Brasil

2011

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

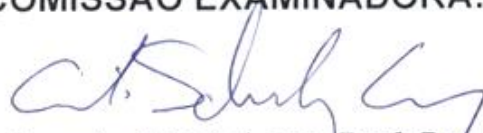
A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Tese de Doutorado

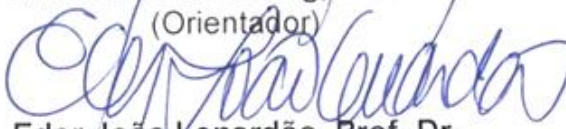
**ESTUDO DA APLICAÇÃO DE BROMETO DE ÍNDIO(I) EM REAÇÕES
PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÕES CARBONO-CARBONO**

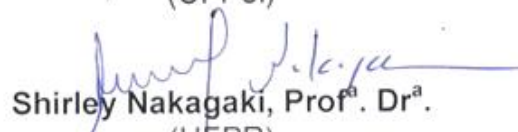
elaborada por
Rafael Pavão das Chagas


como requisito parcial para a obtenção do grau de
Doutor em Química

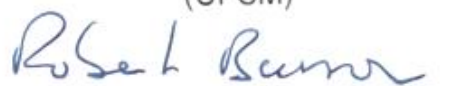
COMISSÃO EXAMINADORA:


Ernesto Schulz Lang, Prof. Dr.
(Orientador)


Eder João Lenardão, Prof. Dr.
(UFPeI)


Shirley Nakagaki, Prof^a. Dr^a.
(UFPR)


Clovis Peppe, Prof. Dr.
(UFSM)


Robert Alan Burrow, Prof. Dr.
(UFSM)

Santa Maria, 1º de março de 2011.

*Aos meus pais José e Dileta,
ao meu irmão Ricardo e
à minha namorada Francieli,
pelo carinho, apoio e incentivo
indispensáveis nesta caminhada.*

*Aos meus colegas do LMI,
que muito mais do que colegas
foram amigos e companheiros.
A caminhada até aqui só foi possível
graças ao seu apoio, ajuda, companheirismo,
compreensão e amizade.
A convivência com vocês tornou essa
jornada mais agradável e mais divertida.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Clovis Peppe pela orientação, conhecimentos transmitidos, amizade durante todos estes anos e pelas oportunidades que me fizeram evoluir como cientista, dedico meus sinceros agradecimentos e admiração.

Ao Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang pela orientação, cooperação, amizade e pelo incentivo.

A todos os meus familiares pelo apoio e carinho, em especial à tia Rose (Rosenei das Chagas Maffi) que sempre foi uma grande incentivadora. Também agradeço à família da Fran pela amizade e apoio.

Aos amigos Liérson e Sailer, presença constante nessa jornada, pelo companheirismo, apoio e parceria ao longo desses dez anos.

À Bárbara, Melina e Vânia pela amizade, pela disposição em ajudar a qualquer hora e por terem contribuído de maneira inestimável para esta tese.

Aos estimados colegas do LMI pela amizade, colaboração e momentos de descontração: Aline Machado, Bruno Cabral, Camila Cechin, Cristiéli Kopp, Davi Back, Eliandro Faoro, Fabrício Bublitz, Luana Floriano, Mariéli Rockenbach, Poliana Reckziegel, Rafael Stieler, Roberta Cargnelutti e Thomaz Wioppiold.

Aos ex-integrantes do LMI, em especial os amigos Carolina Guerra, Diego Pinto, Fabiano de Andrade, Felipe Wouters, Gleison Casagrande, Jaqueline Pinto, Jonas Serres, Lenice Marques, Lia Drehmer, Manuela Cardoso, Marcelo Dias, Paola Mello, Railander Barcellos, Renato Zan e Rubia Siqueira.

A todos os meus amigos, colegas e ex-colegas, em especial à família Dullius com quem dividi, além da moradia, muitos bons momentos aqui em Santa Maria.

À Ani Mainardi pela amizade, incentivo e pelas excelentes aulas de inglês.

Ao Prof. Dr. Werner Uhl pela orientação no período de estágio de doutorado na Alemanha.

Aos colegas de laboratório em Münster, na Alemanha, pela receptividade e auxílio nas atividades de pesquisa, em especial ao amigo Christian Rösener.

Ao Prof. Dr. Robert Alan Burrow pelas valiosas sugestões para este trabalho e auxílio na determinação estrutural por difração de raios X.

À Prof^a. Dr^a. Shirley Nakagaki e ao Prof. Dr. Eder João Lenardão pelas valiosas sugestões e pela disponibilidade de participarem da banca examinadora.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Lázaro Casagrande Jr. e ao Prof. Dr. Oscar Rodrigues pelas sugestões no exame de qualificação.

Aos demais professores e técnicos administrativos do PPGQ e do Departamento de Química pela colaboração e disponibilidade de ajudar a qualquer momento, em especial os secretários Ademir Sartori e Valéria Velasquez.

Ao CNPq pela bolsa concedida e aos demais órgãos de fomento (CAPES e FAPERGS) pelo financiamento dos projetos de pesquisa.

À UFSM, ao Ministério da Educação e ao Governo Federal pela estrutura oferecida e pelo ensino superior público e gratuito.

RESUMO

Tese de Doutorado em Química
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Estudo da Aplicação de Brometo de Índio(I) em Reações para Formação de Ligações Carbono-Carbono

Autor: Rafael Pavão das Chagas
Orientador: Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang
Data e local da defesa: Santa Maria, 1° de março de 2011.

Este trabalho descreve os resultados dos estudos realizados sobre aplicações de brometo de índio(I) em reações para formação de ligações carbono-carbono. A reação entre brometo de índio(I) e α,α -diclorocetonas produz, *in situ*, enolatos de índio que reagem com compostos carbonílicos e alcenos deficientes em elétrons. As reações do enolato de índio com outras moléculas de α,α -diclorocetonas, na presença de InBr em excesso, leva à formação de 1,4-dicetonas. O acoplamento com aldeídos leva alternativamente, conforme a estequiometria, à formação diastereosseletiva de (*syn+anti*)- α -cloro- β -hidróxi-cetonas (que podem ser convertidas às respectivas *trans*-epóxi-cetonas), cetonas (*E*)- α,β -insaturadas e ciclopropanos, segundo um mecanismo de reações sequenciais. Ainda foi desenvolvida uma metodologia para preparação de ciclopropanos através da reação do enolato de índio e de outros compostos organoíndio(III), derivados da reação entre InBr e vários compostos carbonílicos α,α -di-halogenados e halogeno-acetonitrilas, com alcenos deficientes em elétrons.

Palavras-chave: Brometo de índio(I). Enolato de índio. Organoíndio. Reação aldólica. Ciclopropanação. Formação de ligações carbono-carbono.

ABSTRACT

PhD Thesis in Chemistry
Programa de Pós-Graduação em Química
Universidade Federal de Santa Maria

Studies on the Application of Indium(I) Bromide in Carbon-Carbon Bond Forming Reactions

Author: Rafael Pavão das Chagas
Academic advisor: Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang
Date and place: Santa Maria, March 1st 2011.

This PhD thesis describes our results on the application of indium(I) bromide in carbon-carbon bond forming reactions. Indium enolates, generated *in situ* from the reaction between indium(I) bromide and α,α -dichloroketones, react with carbonyl compounds and electron-deficient alkenes. Reactions of indium enolate with α,α -dichloroketones, in presence of extra InBr, leads to the formation of 1,4-diketones. The coupling with aldehydes leads alternatively, according as the stoichiometry, to the diastereoselective synthesis of (*syn+anti*)-2-chloro-3-hydroxy-propan-1-ones (which can be converted to the respective *trans*-epoxyketones), (*E*)- α,β -unsaturated ketones and cyclopropanes, upon a sequenced reaction mechanism. We also have developed a methodology for the preparation of cyclopropanes through the reaction of the indium enolate and other organoindium(III) compounds, derived from the reactions between InBr and α,α -dihalo carbonyl compounds and halo-acetonitriles, with electron-deficient alkenes.

Keywords: Indium(I) bromide. Indium enolate. Organoindium. Aldol reaction. Cyclopropanation. Carbon-carbon bond formation.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE ESQUEMAS	11
LISTA DE FIGURAS.....	14
LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS	17
1 INTRODUÇÃO	19
1.1 Índio: descoberta e aplicações.....	19
1.2 Química organometálica	20
1.3 Índio em síntese orgânica	21
1.4 Haletos de índio(I).....	23
1.5 Objetivos	26
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	29
2.1 O desenvolvimento da química de índio aplicada à síntese orgânica.....	29
2.2 Reações de alilação.....	31
2.3 Enolatos de índio e reações do tipo Reformatsky	34
2.4 Reações de ciclopropanação	39
2.5 Estruturas dos reagentes organoíndio derivados de índio metálico e haletos de índio(I).....	40
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
3.1 Generalidades.....	47
3.2 Acoplamento redutivo de α,α -diclorocetonas promovido por brometo de índio(I): síntese de 1,4-dicetonas.....	49
3.2.1 Mecanismo da reação.....	53
3.2.2 Caracterização.....	55
3.3 Acoplamento aldólico entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I): síntese de α -cloro- β -hidróxi-cetonas.....	63
3.3.1 Síntese de epóxi-cetonas derivadas dos produtos 4	70
3.3.2 Estudo do mecanismo das reações de acoplamento aldólico e epoxidação	72
3.4 Síntese de cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas por reações sequenciais de acoplamento aldólico e eliminação promovidas por brometo de índio(I).....	78
3.4.1 Mecanismo da reação.....	79

3.4.2 Caracterização.....	81
3.5 Preparação estereosseletiva de ciclopropanos a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e aldeídos ou alcenos deficientes em elétrons, promovidas por InBr	84
3.5.1 Mecanismo da reação.....	87
3.5.2 Caracterização.....	89
3.6 Reações de ciclopropanação de 2-aril-1,1-dicianoetilenos promovidas por compostos organoíndio $X_2InCR^1R^2X$	93
4 PARTE EXPERIMENTAL	101
4.1 Generalidades.....	101
4.2 Preparação de brometo de índio(I)	102
4.3 Procedimento geral para a preparação das 1,4-dicetonas (2a-j).	103
4.4 Procedimento geral para a preparação dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas (4a-m)	107
4.5 Procedimento geral para a preparação das epóxi-cetonas (5b,d,e)	113
4.6 Procedimento geral para a preparação das cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas (6).	114
4.7 Procedimento geral para a preparação dos ciclopropanos (7a-j) e do dihidrofurano (8).....	118
4.8 Procedimento geral para a preparação dos ciclopropanos 9	124
4.9 Tabelas dos dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas	127
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	132
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136
7 ANEXOS	142
7.1 Espectros de RMN selecionados	142

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Otimização da reação de acoplamento redutivo da α,α -dicloroacetofenona promovida por espécies de índio.....	51
Tabela 2.	Acoplamento redutivo de α,α -diclorocetonas promovido por InBr: síntese de 1,4-dicetonas.....	52
Tabela 3.	Acoplamento aldólico entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I): síntese de α -cloro- β -hidróxi-cetonas.....	65
Tabela 4.	Epoxidação dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas.....	71
Tabela 5.	Reação de acoplamento aldólico seguido de eliminação entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovida por InBr: síntese de cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 6	79
Tabela 6.	Preparação de ciclopropanos 7 a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e aldeídos promovidas por InBr.....	86
Tabela 7.	Preparação de ciclopropanos 7 a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e alcenos deficientes em elétrons promovidas por InBr.....	86
Tabela 8.	Reações de ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos promovidas por InBr.....	95
Tabela 9.	Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 2c e <i>syn-4d</i>	128
Tabela 10.	Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 5d e 7b	129
Tabela 11.	Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 7i e 8	130
Tabela 12.	Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de 9b e 9e	131

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Inserção oxidativa de haletos de índio(I) em ligações carbono-halogênio.....	25
Esquema 2.	Estrutura dos compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III).....	25
Esquema 3.	Estruturas tautoméricas e reatividade de $\text{Br}_2\text{InCH}_2\text{Br}$	26
Esquema 4.	Reações de trifenilíndio com compostos carbonílicos.....	31
Esquema 5.	Exemplos de transformações promovidas por índio.....	32
Esquema 6.	Reações de alilação promovidas por índio.....	33
Esquema 7.	Reação de alilação de aldeídos e cetonas promovida por InI ..	33
Esquema 8.	Reação de alilação por transmetalização de complexos π -alil-paládio com InI	34
Esquema 9.	Ciclo catalítico da transmetalização de complexos π -alil-paládio com haletos de índio(I).....	34
Esquema 10.	Reações do tipo Reformatsky de α -iodo-ésteres com compostos carbonílicos promovidas por InI	35
Esquema 11.	Reações dos reagentes organoíndio derivados de α,α -dibromoacetofenona e In^0	36
Esquema 12.	Reações dos reagentes organoíndio derivados de α -halocetonas e InI	36
Esquema 13.	Reações de α -bromo-ésteres com cetonas promovidas por In^0 ou InX	37
Esquema 14.	Diastereosseletividade das reações entre α -bromo-ésteres e cetonas promovidas por In^0 ou InX	37
Esquema 15.	Reações dos enolatos de índio obtidos por transmetalização de enolatos de lítio com InCl_3	38
Esquema 16.	Reações de redução aldólica de cetonas α,β -insaturadas com um hidreto de índio gerado da transmetalização de Bu_3SnH com InBr_3	39
Esquema 17.	Reações entre α -halonitrilas e compostos carbonílicos promovidas por InBr	39
Esquema 18.	Reações de acoplamento seguido de eliminação entre dibromoacetonitrila e aldeídos promovidas por InBr	40
Esquema 19.	Reação entre dibromoacetonitrila e benzaldeído promovida por In^0	40

Esquema 20.	Reações de ciclopropanação de alcenos deficientes em elétrons promovidas por In^0	41
Esquema 21.	Ciclopropanação de olefinas promovida por In^0 , com CH_2I_2 como transferidor de metileno.....	41
Esquema 22.	Formação do sesqui-haleto de índio(III).....	42
Esquema 23.	Espécies alil-índio geradas na reação entre brometo de cinamila e In^0	43
Esquema 24.	Inserção oxidativa de InX em haletos orgânicos.....	45
Esquema 25.	Reação de inserção oxidativa de InBr em α,α -diclorocetonas....	48
Esquema 26.	Representação geral das transformações efetuadas por InBr	49
Esquema 27.	Reação entre α,α -dicloroacetofenona e InBr	50
Esquema 28.	Acoplamento de enolatos de estanho com compostos α -cloro-carbônicos, catalisado por ZnX_2	54
Esquema 29.	Mecanismo proposto para o acoplamento redutivo de α,α -diclorocetonas promovido por brometo de índio(I).....	55
Esquema 30.	Reação entre α,α -dicloroacetona e InBr : formação de 3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona.....	55
Esquema 31.	Fragmentos do composto 2c na espectrometria de massas.....	59
Esquema 32.	Tentativa de acoplamento entre o enolato de índio 1 e <i>p</i> -bromoacetofenona.....	66
Esquema 33.	Mecanismo da reação de fechamento de anel de compostos 4 para a obtenção da correspondente epóxi-cetona 5	74
Esquema 34.	Equilíbrio no acoplamento aldólico: formação do alcóxido de índio 4'	76
Esquema 35.	Estados de transição de Zimmerman-Traxler para reações aldólicas.....	77
Esquema 36.	Mecanismo do acoplamento tipo-aldol entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I).....	78
Esquema 37.	Mecanismo de formação das cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 6	81
Esquema 38.	Estado de transição da reação de formação das cetonas (<i>E</i>)- α,β -insaturadas 6	81
Esquema 39.	Reação do tipo MIRC (<i>Michael-initiated ring closure</i>).....	85
Esquema 40.	Reação entre α,α -cloroacetofenona e 1,1-dibenzoil-2-feniletileno promovida por InBr	87
Esquema 41.	Estereoquímica da ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos.....	89

Esquema 42.	Estereoquímica da ciclopropanação de cetonas α,β -insaturadas.....	89
Esquema 43.	Reação entre 2,2-dicloro-1,3-difenilpropanodiona e 2-(<i>p</i> -clorofenil)-1,1-dicianoetileno.....	96
Esquema 44.	Estereoquímica da ciclopropanação de 2- <i>aril</i> -1,1-dicianoetilenos com tricloroacetoneitrila.....	97
Esquema 45.	Sistema de reações sequenciais promovidas por InBr.....	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estruturas moleculares de $\text{Br}_2\text{In}(\text{CH}_2\text{CHCHPh})(\text{Br}_2\text{py})_2$ e $\text{BrIn}(\text{CH}_2\text{CHCHPh})_2(\text{Me}_2\text{Npy})_2$	43
Figura 2.	Estrutura molecular de $(\mu\text{-Ph}_2\text{CHO})_2(\text{BrInCH}_2\text{CHCHPh})_2$	44
Figura 3.	Estruturas de $\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ à esquerda e do ânion $[\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{Br}]^-$ do composto $[\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{Br}][\text{Et}_4\text{N}]$ à direita.....	45
Figura 4.	Estrutura molecular de $\text{Br}_2\text{In}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{THF})_2$	46
Figura 5.	Espectro de RMN de ^1H do composto 2c em CDCl_3 a 200 MHz....	57
Figura 6.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2c em CDCl_3 a 50 MHz.....	57
Figura 7.	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 2c	58
Figura 8.	Estrutura molecular de 1,4-bis(<i>p</i> -clorofenil)-1,4-butanodiona (2c)..	60
Figura 9.	Espectro de RMN de ^1H do composto 2i em CDCl_3 a 200 MHz.....	61
Figura 10.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2i em CDCl_3 a 100 MHz....	61
Figura 11.	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 2i	62
Figura 12.	Espectro de RMN de ^1H do composto 3 em CDCl_3 a 200 MHz.....	63
Figura 13.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 em CDCl_3 a 50 MHz.....	63
Figura 14.	Espectro de RMN de ^1H do composto <i>syn</i> - 4d em CDCl_3 a 400 MHz.....	67
Figura 15.	Espectro de RMN de ^1H do composto <i>anti</i> - 4d em CDCl_3 a 200 MHz.....	68
Figura 16.	Estrutura molecular de <i>syn</i> -3-(<i>o</i> -bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenil-1-propanona (<i>syn</i> - 4d).....	68
Figura 17.	Espectro de RMN de ^1H do composto 4b (<i>syn+anti</i>) em CDCl_3 a 200 MHz.	70
Figura 18.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4b (<i>syn+anti</i>) em CDCl_3 a 100 MHz.....	70
Figura 19.	Espectro de RMN de ^1H do composto 5d em CDCl_3 a 200 MHz....	72
Figura 20.	Estrutura molecular de <i>trans</i> -2-benzoil-3-(<i>o</i> -bromofenil)-oxirana (5d).....	72
Figura 21.	Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional para verificação do equilíbrio retro-aldol em CDCl_3 a 400 MHz.....	75
Figura 22.	Expansão da região entre 4,0 e 6,0 ppm do espectro de RMN de ^1H da mistura reacional para verificação do equilíbrio retro-aldol...	75
Figura 24.	Espectro de RMN de ^1H do composto 6g em CDCl_3 a 200 MHz....	83
Figura 25.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6g em CDCl_3 a 50 MHz.....	83

Figura 26.	Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto 6g	84
Figura 27.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7b em CDCl_3 a 200 MHz....	91
Figura 28.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7'b em CDCl_3 a 200 MHz...	91
Figura 29.	Estrutura molecular de <i>c</i> -1, <i>t</i> -2-dibenzoil- <i>r</i> -3-(<i>p</i> -clorofenil)-ciclopropano (7b).....	92
Figura 30.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7i em CDCl_3 a 200 MHz.....	93
Figura 31.	Estrutura molecular de <i>trans</i> -2-benzoil-3-(<i>p</i> -clorofenil)-1,1-dicianociclopropano (7i).....	93
Figura 32.	Estrutura molecular de <i>cis</i> -3,5-dibenzoil-2,4-difenil-2,3-dihidrofurano (8).....	94
Figura 33.	Espectro de RMN de ^1H do composto 9b em acetona- d_6 a 400 MHz.....	98
Figura 34.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9b em acetona- d_6 a 200 MHz.....	98
Figura 35.	Estrutura molecular de <i>cis</i> -2-cloro-3-(4'-clorofenil)-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano (9b).....	99
Figura 36.	Espectro de RMN de ^1H do composto 9d em CDCl_3 a 200 MHz....	100
Figura 37.	Estrutura molecular de 3-(4'-clorofenil)-2,2-dicianociclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (9d).....	100
Figura 38.	Síntese de InBr_3	104
Figura 39.	Espectro de RMN de ^1H do composto 2a em CDCl_3 a 200 MHz....	143
Figura 40.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2a em CDCl_3 a 50 MHz.....	143
Figura 41.	Espectro de RMN de ^1H do composto 2e em CDCl_3 a 200 MHz....	144
Figura 42.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2e em CDCl_3 a 50 MHz.....	144
Figura 43.	Espectro de RMN de ^1H do composto 2j em CDCl_3 a 400 MHz.....	145
Figura 44.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 2j em CDCl_3 a 100 MHz....	145
Figura 45.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto syn-4d em CDCl_3 a 100 MHz.....	146
Figura 46.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto anti-4d em CDCl_3 a 100 MHz.....	146
Figura 47.	Espectro de RMN de ^1H do composto 4g em CDCl_3 a 200 MHz....	147
Figura 48.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4g em CDCl_3 a 100 MHz...	147
Figura 49.	Espectro de RMN de ^1H do composto 4k em CDCl_3 a 200 MHz....	148
Figura 50.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4k em CDCl_3 a 100 MHz...	148
Figura 51.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5d em CDCl_3 a 100 MHz...	149
Figura 52.	Espectro de RMN de ^1H do composto 5e em CDCl_3 a 400 MHz....	149
Figura 53.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5e em CDCl_3 a 100 MHz...	150

Figura 54.	Espectro de RMN de ^1H do composto 6e em CDCl_3 a 400 MHz....	150
Figura 55.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6e em CDCl_3 a 100 MHz...	151
Figura 56.	Espectro de RMN de ^1H do composto 6k em CDCl_3 a 200 MHz....	151
Figura 57.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 6k em CDCl_3 a 50 MHz.....	152
Figura 58.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7b em CDCl_3 a 100 MHz...	152
Figura 59.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7'b em CDCl_3 a 50 MHz....	153
Figura 60.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 400 MHz....	153
Figura 61.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7e em CDCl_3 a 100 MHz...	154
Figura 62.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7'e em CDCl_3 a 400 MHz...	154
Figura 63.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7'e em CDCl_3 a 100 MHz..	155
Figura 64.	Espectro de RMN de ^1H do composto 7g em CDCl_3 a 400 MHz....	155
Figura 65.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7g em CDCl_3 a 50 MHz.....	156
Figura 66.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7i em CDCl_3 a 50 MHz.....	156
Figura 67.	Espectro de RMN de ^1H do composto 8 em CDCl_3 a 400 MHz.....	157
Figura 68.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 8 em CDCl_3 a 100 MHz.....	157
Figura 69.	Espectro de RMN de ^{13}C do composto 9e em CDCl_3 a 50 MHz.....	158

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

δ	Deslocamento químico
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dubleto
dd	Dubleto de dubletos
dt	Dubleto de tripletos
EI	Impacto eletrônico
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete
m/z	Razão massa/carga
MS	Espectrometria de massas
p.f.	Ponto de fusão
q	Quarteto
qd	Quarteto de dubletos
quint	Quinteto
RMN	Ressonância magnética nuclear
RMN ^{13}C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ^1H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Singleto
sex	Sexteto
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
td	Triplete de dubletos
THF	Tetra-hidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilenodiamina

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Índio: descoberta e aplicações

Em 1863, os químicos alemães Ferdinand Reich e Hieronymous Theodor Richter, trabalhando na Escola de Minas de Freiberg, identificaram um novo elemento químico ao examinarem espectrograficamente minérios de zinco. Eles observaram no espectro de emissão uma linha azul que nunca havia sido observada antes. Então, isolaram o óxido do novo elemento e o reduziram obtendo o metal ao qual nomearam “índio” (do Latim *indicum*) em razão da característica cor azul-índigo da emissão na chama.¹

A abundância de índio na crosta terrestre é de cerca de 0,25 ppm, encontrando-se normalmente associado a minérios de zinco e chumbo de onde é comercialmente extraído.² A baixa abundância natural pode ter sido, durante várias décadas, o principal impedimento para investigações mais profundas na química deste metal. Por muitos anos após a descoberta, os poucos estudos sobre índio se detinham na ocorrência, métodos de extração, determinação, propriedades físicas e na formação de compostos binários e ligas metálicas.

A primeira aplicação comercial de índio foi relatada apenas em 1934, quando o metal foi utilizado em uma liga metálica com ouro para uso como material dentário. Atualmente, podemos citar entre as principais aplicações de índio a utilização em diversas ligas metálicas de baixo ponto de fusão para uso em eletrônica, soldas especiais e fabricação de fusíveis. Existe também uma grande demanda de índio para a produção de telas de cristal líquido a partir do óxido de índio e estanho (ITO). Semicondutores de índio com elementos do grupo 15, tais como InP e InSb, também são largamente utilizados na indústria eletrônica em LED's, diodos, células solares e outros dispositivos.^{2,3}

¹ Downs, A. J.; Chemistry of the Group 13 metals: some themes and variations. In: *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; A. J. Down, Ed. Chapman & Hall: Suffolk-Inglaterra, **1993**, p. 15-16.

² Enghag, P.; *Encyclopedia of the Elements*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim-Alemanha, **2004**, p.845-867.

³ Polmear, I. J.; The elements. In: *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; A. J. Down, Ed. Chapman & Hall: Suffolk-Inglaterra, **1993**, p. 106-108.

A importância da química de índio era quase que inteiramente devida à significância dos semicondutores e outros materiais relevantes. O potencial dos reagentes de índio em síntese orgânica não havia sido estimado até muito recentemente. Embora tenha sido brevemente utilizado para fins sintéticos na primeira metade do século XX (reação de trifenílíndio com eletrófilos),⁴ estudos sobre a utilização de reagentes de índio para transformações orgânicas começaram a ganhar importância apenas nas duas últimas décadas, de forma que 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.⁵

1.2 Química organometálica

A utilização de metais para a síntese de moléculas orgânicas remonta ao século XIX. Desde a descoberta da formação de compostos alquil-zinco por Frankland, em 1849, o uso de organometálicos para uso sintético tem crescido em escopo e importância. Frankland inspirou Reformatsky na descoberta dos enolatos de zinco derivados de α -bromo-ésteres, que viriam a se tornar os primeiros reagentes organometálicos sinteticamente úteis. Barbier (a partir de 1899) e Grignard (a partir de 1900) substituíram zinco por magnésio, dando origem à química dos compostos organomagnésio, que se estabeleceriam como uma das principais ferramentas para a formação de ligações carbono-carbono.⁶

A química organometálica estabeleceu-se como uma das áreas mais proeminentes da química. A sua importância resultou em um grande crescimento da produção científica dessa área. Esse crescimento se deve principalmente ao desenvolvimento de catalisadores industriais e de novos métodos de síntese orgânica empregando compostos organometálicos. A utilização de compostos

⁴ Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2353.

⁵ a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087; b) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149; c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633; d) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959; e) Frost, C. G.; Hartley, J. P. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 1; f) Peppe, C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 227.

⁶ Schlosser, M.; Organoalkali Reagents. In: *Organometallics in Synthesis*; M. Schlosser, Ed. John Wiley & Sons Ltd: Chichester-Inglaterra, **1994**, p. 2-7.

organometálicos é fundamental em muitas áreas da química, especialmente em um dos processos mais importantes da síntese orgânica: a formação de ligações carbono-carbono. Desde a descoberta dos reagentes de Grignard em 1900, as reações envolvendo organometálicos constituem-se na principal estratégia para a formação de ligações carbono-carbono. Muitos reagentes organometálicos foram desenvolvidos com uma grande variedade de metais, sendo o índio um dos últimos a ser estudado para este fim.^{5d}

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, sobretudo se for possível obter produtos com rigorosa quimio-, régio- e estereosseletividade.

1.3 Índio em síntese orgânica

Índio metálico e seus sais vêm adquirindo considerável importância em síntese orgânica. Contudo, enquanto avançava o desenvolvimento da química de boro e alumínio para fins sintéticos, o estudo de reagentes de índio permanecia virtualmente inexplorado, sendo um dos elementos menos estudados do grupo 13. Nas últimas duas décadas foi desenvolvido um número crescente de metodologias para a síntese de moléculas orgânicas utilizando reagentes e catalisadores de índio.

Índio é um metal que possui algumas características bastante específicas e interessantes. Índio metálico não é sensível ao ar ou oxigênio à temperatura ambiente, praticamente não é afetado pela água e é muito resistente a condições alcalinas. O metal não é tóxico e 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 elemento possui três estados de oxidação (III, II e I), e ainda 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. Além disso, a química de índio possui certas semelhanças com a dos metais zinco e estanho, tornando possível utilizar índio em uma variedade de transformações úteis efetivadas por esses metais.⁵

Os compostos organoíndio são menos reativos que os compostos organolítio e reagentes de Grignard. Entretanto, índio metálico e seus sais podem perfeitamente reagir com substratos orgânicos para gerar espécies organoíndio, *in situ*, capazes de realizar reações específicas e diferentes daquelas promovidas por outros organometálicos mais reativos.^{5e}

Até a década de 1980 o interesse na química de índio se restringia à preparação de compostos de coordenação com o metal nos seus três estados de oxidação e ao estudo de ligas metálicas e semicondutores. Em 1988, Araki e colaboradores descreveram o acoplamento entre α -bromo-ésteres e haletos de alila com compostos carbonílicos, utilizando índio metálico, para a formação de β -hidróxi-ésteres e álcoois homoalílicos, respectivamente.^{7,8} Em sequência, o desenvolvimento de metodologias similares, com a utilização de compostos organometálicos de índio obtidos do metal, progrediu rapidamente com a descrição de várias reações de alilação do tipo Barbier, reações do tipo Reformatsky, redução de diversos grupos funcionais, entre outras. Desde 1995, quando Cintas publicou um artigo de revisão abrangendo a literatura sobre reagentes organoíndio até aquela data,^{5a} vários outros artigos de revisão sobre reações promovidas por reagentes de índio surgiram na literatura.^{5,9}

Simultaneamente, haletos de índio(III) começaram a ser utilizados como ácidos de Lewis em uma série de transformações, por exemplo: em reações de Diels-Alder e Friedel-Crafts, abertura e rearranjo de epóxidos e em diversas reações aldólicas. Muitas destas com seletividade e eficiência superiores às reações análogas utilizando outros ácidos de Lewis. A utilização de sais de índio como catalisadores também mereceu uma série de artigos de revisão nos últimos anos.^{5,10}

⁷ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 453.

⁸ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.

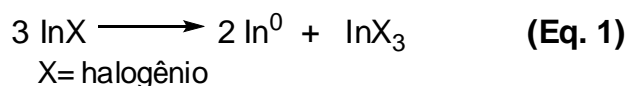
⁹ a) Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643; b) Lainé, D. *Synlett* **1999**, 1331; c) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347; d) Pae, A. N.; Cho, Y. S. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 715; e) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1661; f) Kumar, S.; Kaur, P.; Kumar, V. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1205; g) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739; h) Lee, P. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*(1), 17; i) Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287; j) Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7065; k) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591.

¹⁰ a) Chauhan, K. K.; Frost, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3015; b) Babu, G.; Perumal, P. T. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 16; c) Babu, S. A. *Synlett* **2002**, 531; d) Loh, T.-P.; Chua, G.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 2739; e) Ranu, B.C.; Banerjee, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3012; f) Ghosh, R.; Maiti, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *264*, 1; g) Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*(2), 217.

Enquanto isso, a utilização de haletos de índio(I) como promotores de reações orgânicas permaneceu praticamente inexplorada. Por esta razão, iniciou-se em nosso grupo uma linha de pesquisa direcionada à investigação dos haletos de índio(I) como promotores de reações que levem à formação de ligações carbono-carbono, atendendo a parâmetros de eficiência e seletividade.

1.4 Haletos de índio(I)

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. São insolúveis em todos os solventes orgânicos mais comuns, porém na presença de um ligante neutro, tal como a TMEDA, podem ser solubilizados. Contudo, quando em solução, são termodinamicamente instáveis e sofrem reação de desproporcionamento para o metal e índio(III) (Equação 1).^{5f, 11}

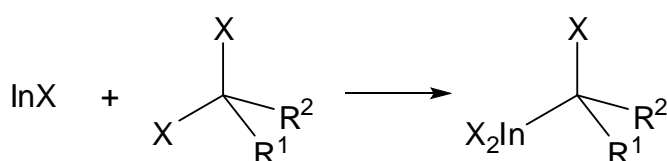


As propriedades químicas dos compostos de índio(I) estão diretamente relacionadas à sua estrutura de Lewis, que contém um par de elétrons isolado, sugerindo que o centro metálico pode atuar como um sítio básico. A disponibilidade do par de elétrons em haletos de índio(I) indica que estes devem participar de reações de inserção oxidativa. De fato, esta é a sua reação mais característica: compostos de índio(I) inserem-se oxidativamente em ligações químicas apropriadas produzindo os correspondentes derivados de índio(III). Os substratos mais apropriados para oxidação de compostos de índio(I) incluem os dicalcogenetos (peróxidos, dissulfetos e disselenetos) e haletos de alquila geminais.^{5f} Essa propriedade permitiu que os haletos de índio(I) fossem empregados no

¹¹ a) Peppe, C.; Tuck, D. G., Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165; b) Tuck, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 269; c) Pardoe, J. A. J.; Downs, A. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2.

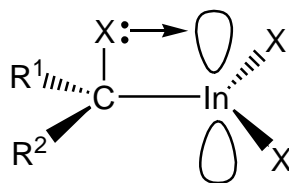
desenvolvimento de metodologias para formação de ligações carbono-carbono e introduziu a utilização de sais de índio(I) em química orgânica.

Haleto de índio(I) reagem com di-haleto geminais, produzindo os respectivos compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III), através da inserção em uma das ligações carbono-halogênio (Esquema 1). Estas reações de inserção são normalmente realizadas em condições suaves (agitação à temperatura ambiente) na presença de solventes coordenantes, tais como tetra-hidrofurano, dioxano ou acetonitrila.¹²



Esquema 1: Inserção oxidativa de haleto de índio(I) em ligações carbono-halogênio.

A espécie de índio(III) nestes compostos contém um orbital p vazio. Ligações $p\pi - p\pi$ com elétrons provenientes de orbitais p do halogênio halometílico são presumíveis de ocorrer (Esquema 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 dissipar a carga negativa no carbono halogenometílico produziram reagentes com características nucleofílicas.^{5f}

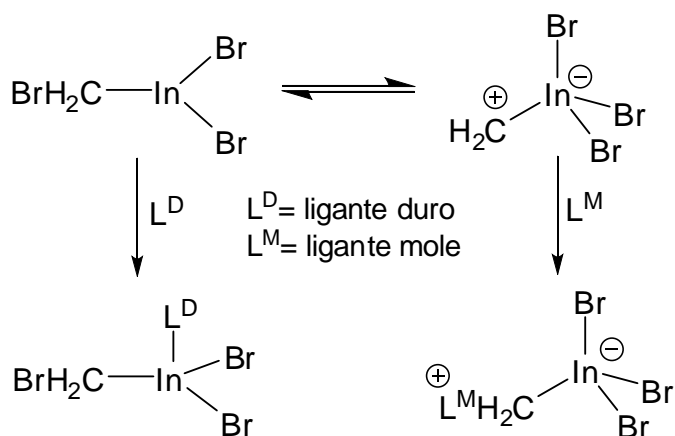


Esquema 2. Estrutura dos compostos di-halogeno-halogenometil-índio(III).

Por exemplo, o composto $\text{Br}_2\text{InCH}_2\text{Br}$, obtido da reação entre brometo de índio(I) e dibromometano, possui substituinte halo-alquílico com características eletrônicas eletrofílicas. Foi proposto que a distribuição de carga na molécula possa ser explicada pelas estruturas tautoméricas mostradas no Esquema 3. As reações

¹² Annan, T. A.; Tuck, D. G.; Khan, M. A.; Peppe, C. *Organometallics* **1991**, *10*, 2159.

de $\text{Br}_2\text{InCH}_2\text{Br}$ com ligantes de diferentes naturezas produzem dois tipos de adutos. Ligantes duros, tais como Ph_3PO e Br^- , coordenam-se ao centro metálico, enquanto ligantes moles capazes de acomodar uma carga positiva, tais como Et_3N , Ph_3E ($\text{E} = \text{P, As, Sb}$), $(\text{Me}_2\text{N})_2\text{CS}$ e Me_2S , ligam-se ao carbono halometílico formando ilidas de índio (Esquema 3).^{5f, 13}



Esquema 3. Estruturas tautoméricas e reatividade de $\text{Br}_2\text{InCH}_2\text{Br}$.

No presente trabalho, discutiremos as propriedades de reagentes organoíndio contendo o carbono halogenometílico com caráter nucleofílico, obtidos das reações entre brometo de índio(I) e diferentes compostos α,α -di-halo-carbonílicos ou halogeno-acetonitrilas. Especificamente, os compostos obtidos da reação de inserção oxidativa de InBr em uma das ligações carbono-cloro de α,α -diclorocetonas serão estudados de forma a obter-se um sistema de reações sequenciais. Através do estudo sistemático destas reações esperamos contribuir para a compreensão e desenvolvimento da química de índio(I) aplicada à síntese orgânica.

¹³ 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.

1.5 Objetivos

Uma das linhas de pesquisa do nosso grupo está focada no desenvolvimento de vários aspectos da química do metal índio. Através do estudo sistemático de compostos inorgânicos e organometálicos de índio, buscamos desenvolver novos reagentes de índio capazes de promover transformações orgânicas, sobretudo reações de formação de ligações carbono-carbono.

O objetivo geral das atividades de pesquisa deste trabalho de doutorado está centralizado na exploração e desenvolvimento de metodologias sintéticas envolvendo a utilização de brometo de índio(I). 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 em relação às reações promovidas por índio metálico ou, até mesmo, outros metais. Para isso, propomos a realização de um estudo sistemático de compostos do tipo $X_2InCR^1R^2X$, nos quais o átomo de carbono ligado ao metal possui propriedades eletrônicas nucleofílicas, gerados *in situ* através da reação de inserção oxidativa de InBr em uma das ligações carbono-halogênio de halogeno-acetonitrilas e diferentes compostos α,α -di-halo-carbonílicos.

Foram estudadas as reações dos compostos $X_2InCR^1R^2X$ com eletrófilos adequadamente selecionados, tais como compostos carbonílicos e alcenos deficientes em elétrons, tendo como objetivos específicos:

- 1) Estudar a reatividade de InBr frente à α,α -diclorocetonas;
- 2) Investigar a possibilidade de utilizar o composto organoíndio derivado da reação entre α,α -diclorocetonas e InBr em reações de acoplamento aldólico com aldeídos, de modo a obter-se, alternativamente, 2-cloro-3-hidróxi-cetonas e os respectivos epóxidos, cetonas α,β -insaturadas e ciclopropanos;
- 3) Investigar a utilização de InBr em reações de ciclopropanação de alcenos deficientes em elétrons com uma série de compostos do tipo $X_2InCR^1R^2X$;

4) Discutir a eficiência, seletividade, aplicabilidade das reações e, quando pertinente, a estereoquímica. Comparar a reatividade e a influência dos efeitos eletrônicos e estéricos dos substratos. Ainda, propor mecanismos para as reações descritas;

5) Caracterizar os produtos obtidos por espectroscopia de ressonância magnética nuclear, espectrometria de massas, análise elementar e, em alguns casos, por difração de raios X em monocristal.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

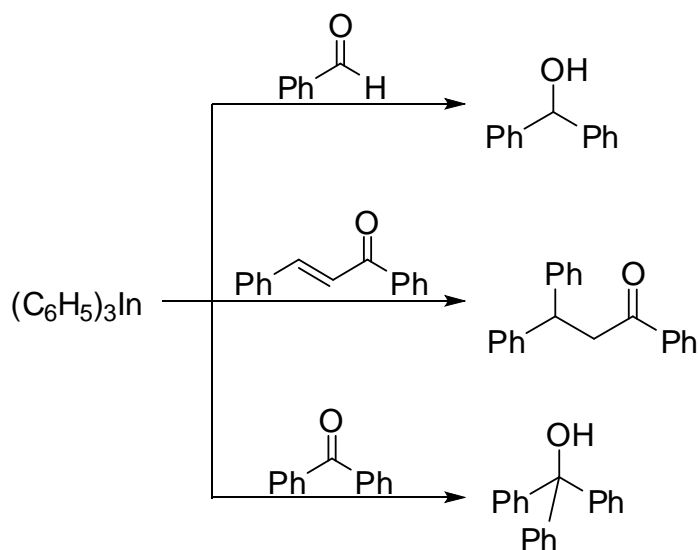
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os aspectos importantes da química de índio(I), para a sua potencial utilização em síntese orgânica, já foram estabelecidos na Introdução (seção 1.4). Desta forma, esta revisão bibliográfica tem o propósito de descrever o estado da arte da utilização de índio e seus compostos em síntese orgânica, ressaltando os resultados mais relevantes e que estão diretamente relacionados com os estudos desenvolvidos nesta tese de doutorado, sobretudo aqueles envolvendo a aplicação de haletos de índio(I) em reações de formação de ligações carbono-carbono.

2.1 O desenvolvimento da química de índio aplicada à síntese orgânica

Até o final da década de 1980, os organometálicos de índio permaneciam muito pouco explorados para utilização em síntese orgânica. Exceto pelos dois trabalhos descritos a seguir, por muito tempo não houve qualquer interesse em estudar as potenciais aplicações de índio e seus compostos em reações para a formação de ligações carbono-carbono.

A primeira aplicação de um organometálico de índio para fins sintéticos foi brevemente descrita, em 1940, por Gilman e Jones ao estudarem a reatividade do trifenílíndio. Eles relataram que as reações entre trifenílíndio e benzaldeído, benzalacetofenona e benzofenona produziam, respectivamente, difenilmetanol, 1,3,3-trifenil-1-propanona e trifenilmetanol (Esquema 4).⁴

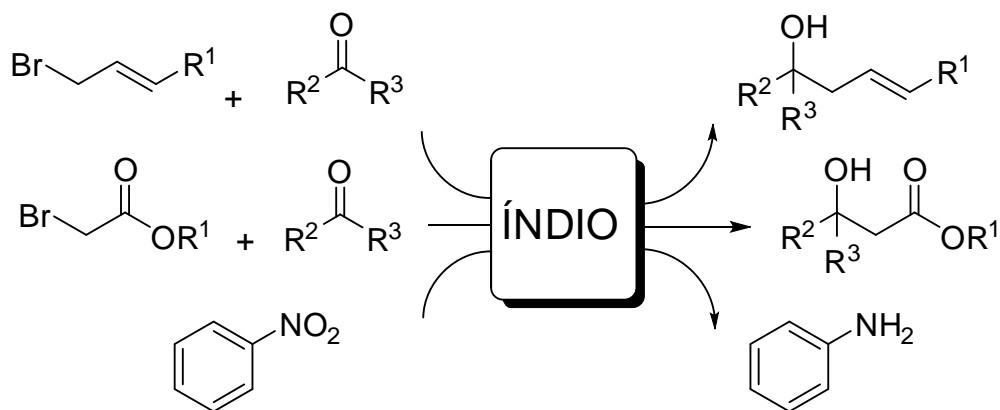


Esquema 4. Reações de trifenílíndio com compostos carbonílicos.

Em 1975, Chao e Rieke descreveram a preparação de índio metálico em pó altamente reativo e a sua utilização em reações do tipo Reformatsky entre α -bromoacetato de etila e compostos carbonílicos, produzindo os respectivos β -hidróxi-ésteres. Esta publicação constituiu-se no primeiro exemplo de aplicação direta de índio metálico em síntese orgânica.¹⁴

Desde 1988, quando Araki e colaboradores utilizaram índio metálico para a adição de α -bromo-ésteres e haletos de alila em compostos carbonílicos, produzindo os respectivos β -hidróxi-ésteres e álcoois homoalílicos,^{7,8} o interesse na utilização de reagentes de índio em síntese orgânica começou a progredir consideravelmente. Este progresso pode ser conferido em uma série de artigos de revisão sobre reações promovidas por reagentes de índio, sendo o primeiro publicado por Cintas^{5a} em 1995, e os mais recentes por Kim e colaboradores^{9j} e Yadav e colaboradores^{9k} em 2010. Estes artigos de revisão tratam de todos os avanços alcançados até o presente momento, destacando-se as reações de alilação de compostos carbonílicos, reações do tipo Reformatsky e de redução de vários grupos funcionais (Esquema 5) e ainda, a utilização de haletos de índio(III) como catalisadores ácidos de Lewis em diversas transformações.^{5,9,10}

¹⁴ Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2253.

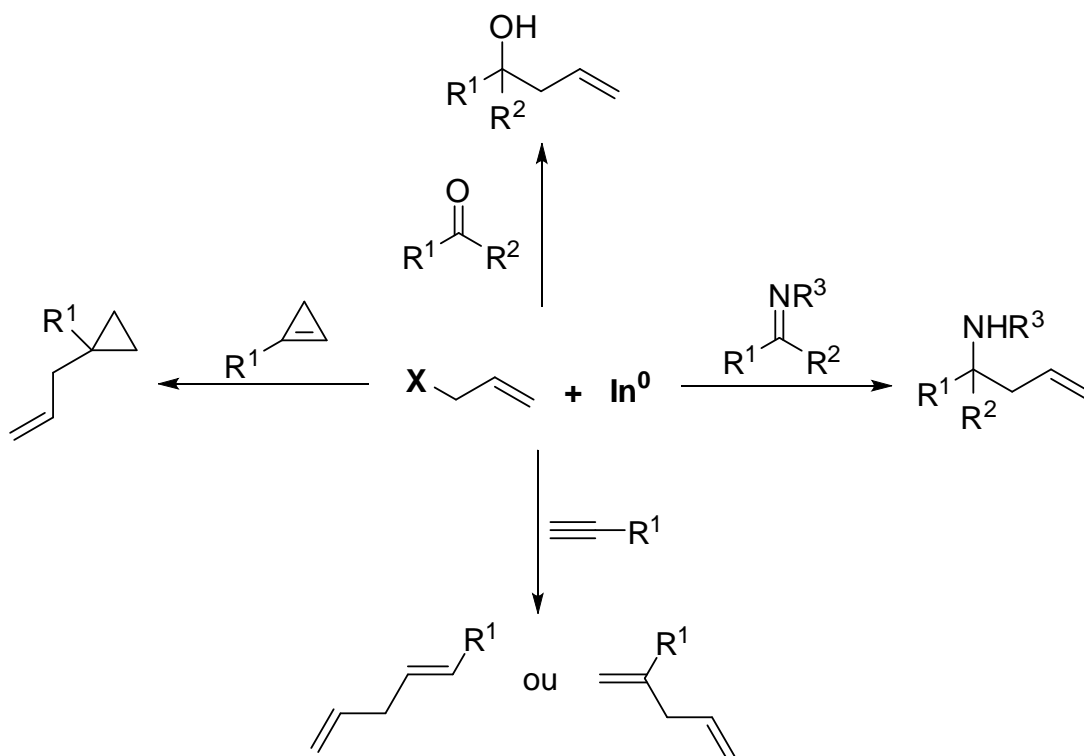


Esquema 5. Exemplos de transformações promovidas por índio.

No entanto, a utilização de haletos de índio(I) como promotores de reações orgânicas foi bem menos explorada, possivelmente devido a sua instabilidade em solução, já que sofrem reação de desproporcionamento para índio metálico e o haleto de índio(III) (Equação 1, seção 1.4).

2.2 Reações de alilação

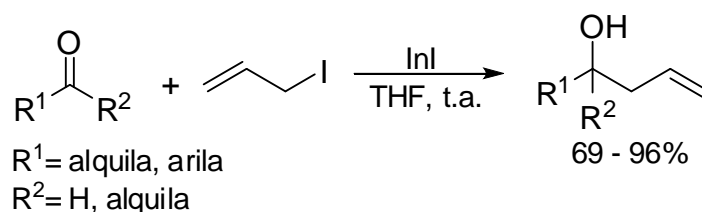
Atualmente, os principais métodos de alilação envolvem reações promovidas por índio metálico ou seus sais. Os reagentes alil-índio são normalmente obtidos da reação entre um haleto de alila e índio metálico, sendo gerados e utilizados para a adição em eletrófilos adequados através de um procedimento bastante simples, em única etapa, sem isolar intermediários (*one-pot*). Uma vasta variedade de eletrófilos podem ser alilados, entre eles aldeídos, cetonas, ésteres, epóxidos, iminas, alcinos terminais, ciclopropenos, etc.; com a utilização de, virtualmente, qualquer haleto de alila. O Esquema 6 exemplifica, genericamente, algumas destas reações partindo de um haleto de alila simples (os haletos de alila utilizados nestas reações podem ser substituídos em qualquer posição por diferentes grupamentos orgânicos; da mesma forma, os substituintes R^1 , R^2 e R^3 dos eletrófilos podem ser diversos grupamentos e de vários grupos funcionais diferentes).^{5a,c; 9c,j}



Esquema 6. Reações de alilação promovidas por índio.

A utilização de índio em reações de alilação é muito vantajosa, não só pela variedade de substratos que podem ser empregados, como também pela seletividade do derivado alil-índio, que não reage com o haleto de alila de partida, e pela possibilidade de se efetuar a reação em meio aquoso.^{5a,c}

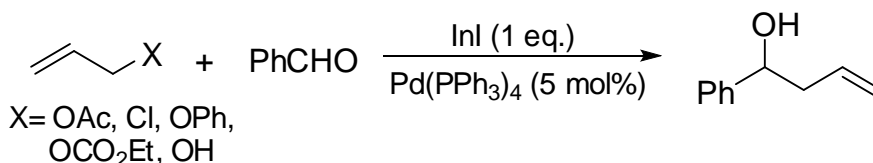
Haleto de índio(I) também foram utilizados com sucesso em algumas reações de alilação. Foi descrito que iodeto de alila reage com iodeto de índio(I), em THF, gerando um di-iodeto de alil-índio(III), que então se adiciona à carbonila de aldeídos e cetonas produzindo álcoois homoalílicos e β-hidróxi-ésteres, respectivamente (Esquema 7).¹⁵



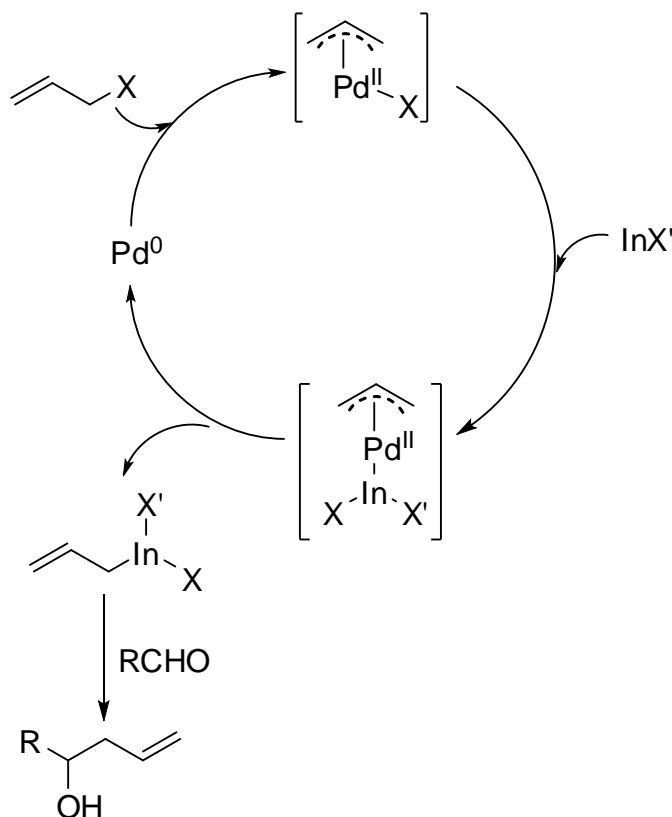
Esquema 7. Reação de alilação de aldeídos e cetonas promovida por InI.

¹⁵ Araki, S.; Ito, H.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, 291.

Outra estratégia de alilação envolve a transmetalização redutiva de complexos π -alil-paládio(II), gerados *in situ* da reação entre tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) e uma variedade de substratos alílicos, com sais de índio(I) (Esquemas 8 e 9).¹⁶ Um processo similar foi descrito com a utilização de acetilacetato de níquel(II) no lugar do complexo de paládio. Neste processo, o iodeto de índio(I) foi utilizado para reduzir níquel(II) a níquel(0) levando à formação de um intermediário π -alil-níquel. Este intermediário então sofre transmetalização redutiva com o iodeto de índio(I) gerando o reagente alil-índio(III), que se adiciona diastereosseletivamente ao aldeído.¹⁷



Esquema 8. Reação de alilação por transmetalização de complexos π -alil-paládio com InI.



Esquema 9. Ciclo catalítico da transmetalização de complexos π -alil-paládio com haletos de índio(I).

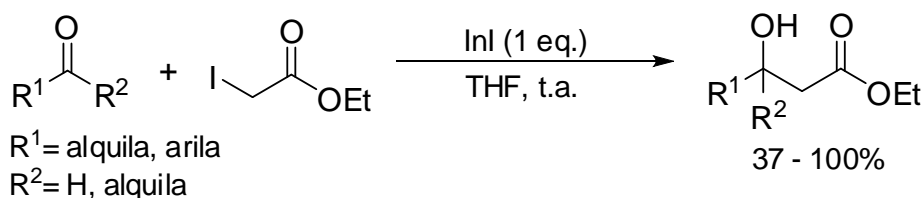
¹⁶ a) Araki, S.; Kamei, T.; Hirashita, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 847; b) Araki, S.; Kameda, K.; Tanaka, J.; Hirashita, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7919.

¹⁷ Hirashita, T.; Kambe, S.; Tsuji, H.; Omori, H.; Araki, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5054.

2.3 Enolatos de índio e reações do tipo Reformatsky

Originalmente, a reação de Reformatsky referia-se às reações promovidas por zinco entre α -halo-ésteres e aldeídos ou cetonas, produzindo os respectivos β -hidróxi-ésteres. A reação de Reformatsky pode ser considerada uma reação aldólica, na qual um enolato metálico é formado pela inserção de um metal em uma ligação carbono-halogênio de α -halo-ésteres. Atualmente esta denominação aplica-se a diversos metais (Zn, In, Mn, SmI_2 , entre outros) e diferentes compostos α -halogenados (α -halonitrilas, α -halocetonas, etc.).¹⁸ Assim, reações análogas promovidas por índio metálico ou haletos de índio(I) são ditas reações do tipo Reformatsky. As vantagens de se utilizar índio em reações do tipo Reformatsky derivam do fato que reagentes organoíndio podem tolerar grupos hidroxila e ainda, as reações envolvendo misturas de cetona e aldeído procedem quimiosseletivamente com adição exclusiva do enolato de índio ao aldeído.^{5c,9g,19}

Araki e colaboradores relataram que índio metálico⁷ e iodeto de índio(I) (Esquema 10)¹⁵ são igualmente efetivos na reação de α -iodo-ésteres com compostos carbonílicos em THF. Embora a metodologia seja limitada à utilização de α -iodo-ésteres, algumas vantagens podem ser enumeradas: vários aldeídos e cetonas fornecem os respectivos β -hidróxi-ésteres em bons rendimentos; compostos carbonílicos α,β -insaturados sofrem exclusivamente adição 1,2; a presença de grupos hidroxila nos substratos é tolerada; não são observadas reações de eliminação levando à formação de ésteres α,β -insaturados.

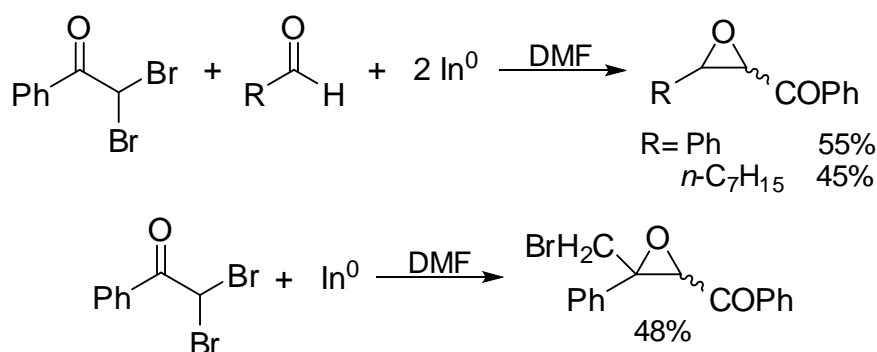


Esquema 10. Reações do tipo Reformatsky de α -iodo-ésteres com compostos carbonílicos promovidas por InI.

¹⁸ March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edição, Ed. Wiley-Interscience: New York-EUA, **1992**, p. 929-931.

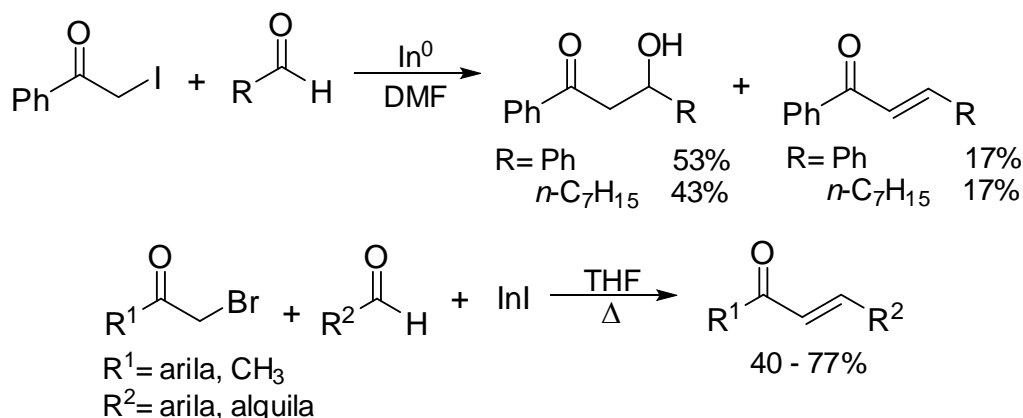
¹⁹ Ocampo, R.; Dolbier, W. R. Jr. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9325.

O mesmo grupo de pesquisadores descreveu a preparação, *in situ*, de uma variedade de reagentes organoíndio, derivados das reações entre compostos *gem*-di-halogenados e índio metálico, e as suas reações com compostos carbonílicos e alcenos deficientes em elétrons. Os reagentes organoíndio derivados de α,α -dibromoacetofenona reagem com aldeídos e com a própria α,α -dibromoacetofenona produzindo epóxidos em ambos os casos (Esquema 11).²⁰



Esquema 11. Reações dos reagentes organoíndio derivados de α,α -dibromoacetofenona e In^0 .

Anteriormente, já havia sido descrito que a reação de α -iodoacetofenona com índio metálico também leva à formação de um epóxido. Diferentemente, a reação desta cetona com aldeídos, mediada por índio metálico, produz os produtos de condensação aldólica: β -hidróxi-cetonas e cetonas α,β -insaturadas (Esquema 12). Enquanto que as reações da α -bromoacetofenona com aldeídos, promovidas por iodeto de índio(I), levam apenas à formação das respectivas cetonas α,β -insaturadas (Esquema 12).²¹

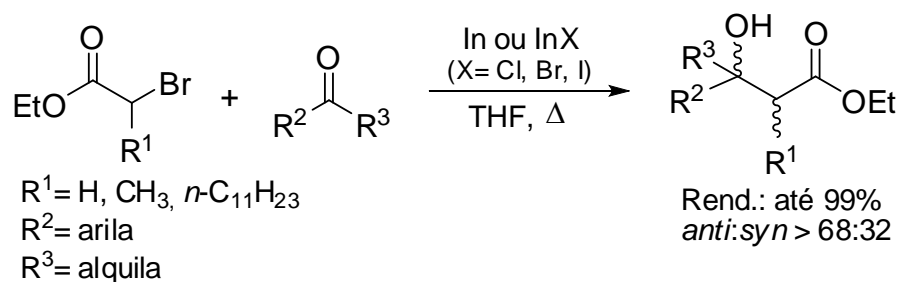


Esquema 12. Reações dos reagentes organoíndio derivados de α -halocetonas e InI .

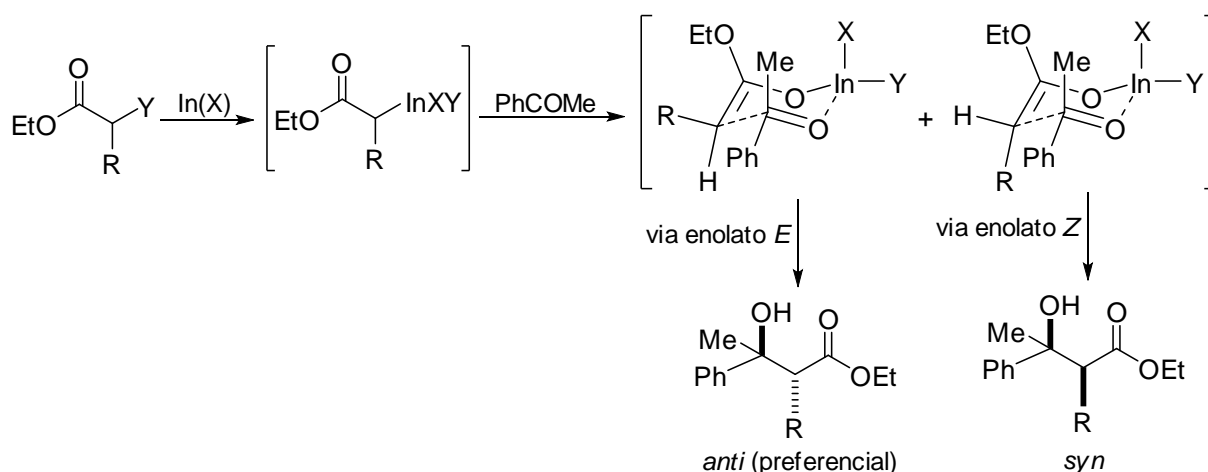
²⁰ Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, K.; Ikeda, T.; Butsugan, Y. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2803.

²¹ Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 727.

Babu e colaboradores publicaram uma série de artigos tratando da diastereosseletividade das reações do tipo Reformatsky promovidas por índio metálico ou haletos de índio(I).²² A reação de α -bromo-ésteres com cetonas, em THF anidro, leva à formação predominante dos isômeros *anti* dos produtos β -hidróxi-ésteres (Esquema 13).^{22a,b} A eficiência foi similar com índio metálico ou haletos de índio(I), embora os tempos reacionais foram menores ao utilizar índio metálico. Entre os haletos, o brometo de índio(I) foi o mais eficiente e forneceu os produtos com maior diastereosseletividade. Os autores sugerem que o resultado stereoquímico é decorrente de um estado de transição cíclico formado pela cetona e o enolato de índio derivado do α -halo-éster. A produção predominante do diastereoisômero *anti* dos produtos indica que a formação transiente de um enolato de stereoquímica *E* é preferencial (Esquema 14).



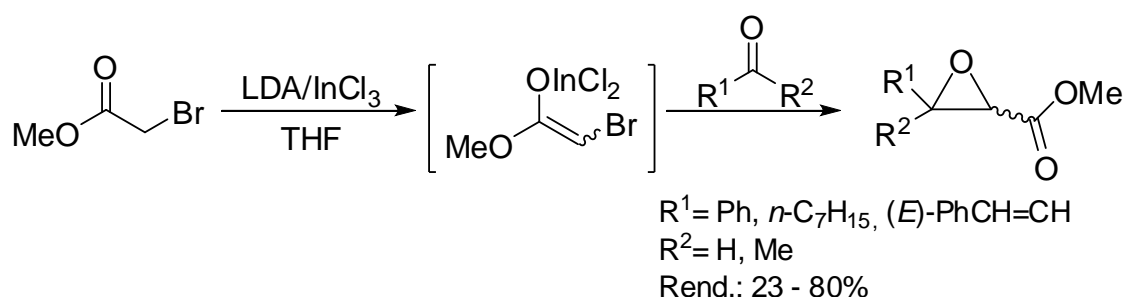
Esquema 13. Reações de α -bromo-ésteres com cetonas promovidas por In^0 ou InX .



Esquema 14. Diastereosseletividade das reações entre α -bromo-ésteres e cetonas promovidas por In^0 ou InX .

²² a) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4475; b) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10408; c) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Okabe, Y.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3029.

Enolatos de índio também foram preparados a partir de ésteres através da transmetalização de enolatos de lítio com cloreto de índio(III) e, em seguida, utilizados em reações de acoplamento aldólico com aldeídos. α -Bromo-enolatos de índio, preparados da mesma forma, foram utilizados em reações com compostos carbonílicos produzindo uma mistura diastereoisomérica dos produtos de condensação de Darzens (Esquema 15). O acoplamento do enolato de índio, derivado da α -bromoacetofenona, com benzaldeído levou à produção exclusiva do epóxido *trans* em 77% de rendimento. A reação de Darzens é um método sintético muito utilizado para a produção de α,β -epóxi-ésteres e α,β -epóxi-cetonas a partir de compostos α -halo-carbonílicos. Os autores ressaltam que a tolerância dos enolatos de índio a solventes e substratos próticos confere a eles uma grande vantagem em relação aos enolatos de lítio.²³

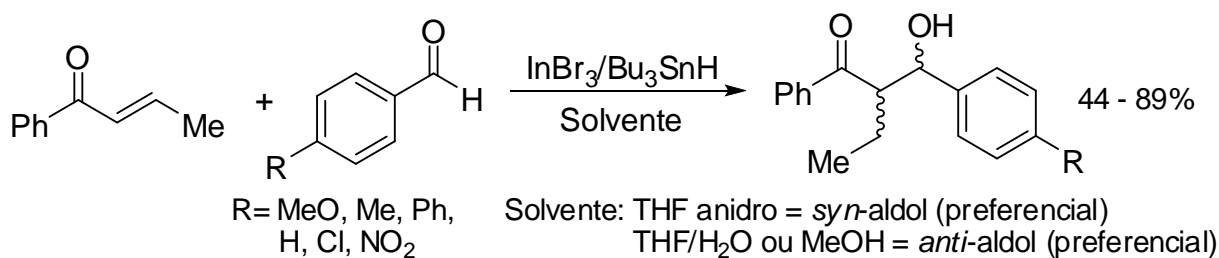


Esquema 15. Reações dos enolatos de índio obtidos por transmetalização de enolatos de lítio com InCl_3 .

Inoue e colaboradores relataram a relação entre a diastereosseletividade e a presença de água em reações de redução aldólica de cetonas α,β -insaturadas com um hidreto de índio gerado, *in situ*, pela transmetalização de hidreto de tributilestanho com brometo de índio(III). Este hidreto de índio reduz cetonas α,β -insaturadas gerando um enolato de índio que se adiciona diastereosseletivamente em aldeídos aromáticos (Esquema 16). O enolato de índio com geometria *Z* é inicialmente formado e reage com o aldeído levando ao aldolato de índio *syn*. Em meio aquoso, o aldolato *syn* é imediatamente protonado produzindo o *syn*-aldol. Enquanto que em THF anidro, ocorre um equilíbrio retro-aldol, termodinamicamente controlado, levando à formação do aldolato *anti*, que após hidrólise produz o *anti*-aldol.²⁴

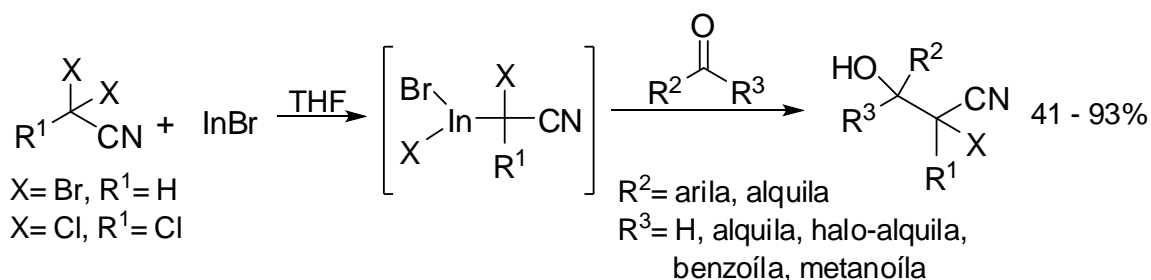
²³ Hirashita, T.; Kinoshita, K.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Araki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 825.

²⁴ Inoue, K.; Ishida, T.; Shibata, I.; Baba, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 283.



Esquema 16. Reações de redução aldólica de cetonas α,β -insaturadas com um hidreto de índio gerado da transmetalção de Bu_3SnH com InBr_3 .

A utilização de α -halonitrilas para gerar espécies organoíndio reativas também foi estudada. Dibromoacetoneitrila²⁵ e tricloroacetoneitrila²⁶ reagem com compostos carbonílicos, pela ação de brometo de índio(I), produzindo as respectivas 2-bromo-3-hidróxi-nitrilas e 2,2-dicloro-3-hidróxi-nitrilas em bons rendimentos (Esquema 17). A utilização de um equivalente extra de brometo de índio(I) nas reações entre dibromoacetoneitrila e aldeídos levou à formação das correspondentes alceno-nitrilas (Esquema 18).²⁷ Foi observada diastereosseletividade moderada nestas reações, porém boa quimiosseletividade. Uma reação análoga entre dibromoacetoneitrila e benzaldeído, promovida por índio metálico, previamente relatada por Araki e colaboradores, produz uma complexa misturas de produtos (Esquema 19).²⁰ Já o reagente organoíndio derivado da bromoacetoneitrila só reage com aldeídos aromáticos e na presença de clorotrimetilsilano, produzindo as respectivas β -hidróxi-nitrilas.²⁸ Isto demonstra nitidamente que a utilização de haletos de índio(I) leva à diferenças significativas de reatividade em relação à utilização de índio metálico.



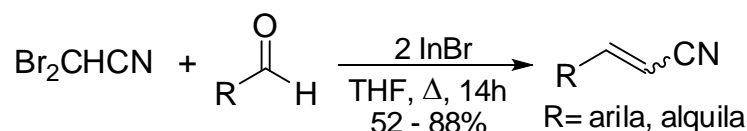
Esquema 17. Reações entre α -halonitrilas e compostos carbonílicos promovidas por InBr .

²⁵ Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5779.

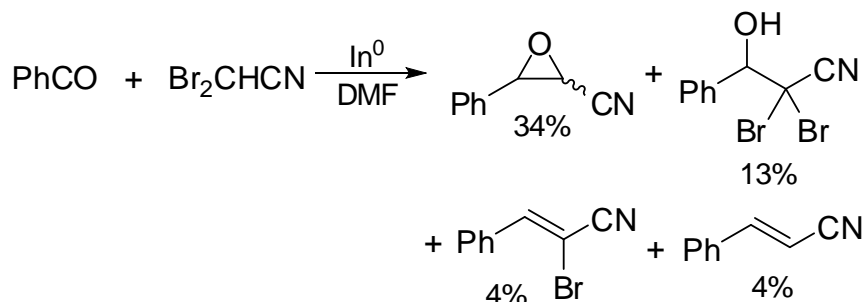
²⁶ Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4745.

²⁷ Peppe, C.; Mello, P. D.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 2335.

²⁸ Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, 67, 1126.



Esquema 18. Reações de acoplamento seguido de eliminação entre dibromoacetnitrila e aldeídos promovidas por InBr.



Esquema 19. Reação entre dibromoacetnitrila e benzaldeído promovida por In⁰.

2.4 Reações de ciclopropanação

Em 1989, Araki e Butsugan relataram a ciclopropanação de alcenos deficientes em elétrons utilizando dibromomalononitrila, 2,2-dibromo-2-cianoacetato de etila ou 2,2-dibromomalonato de dietila, na presença de índio metálico e iodeto de lítio. Relataram ainda que tetracianociclopropanos eram produzidos das reações entre dibromomalononitrila e aldeídos ou cetonas, também promovidas por índio e iodeto de lítio.²⁹ Os autores observaram que na ausência de iodeto de lítio os rendimentos decresciam consideravelmente. Por muito tempo este trabalho foi considerado um marco na química de índio aplicada à síntese orgânica. Porém, posteriormente, ao reexaminarem estas reações, descobriu-se que na verdade o promotor das reações é o sal de lítio, não sendo necessária a utilização de índio metálico.³⁰ O mesmo grupo descreveu a reação de alguns alcenos deficientes em elétrons com dibromoacetnitrila ou α,α -dibromoacetato de etila e índio metálico, produzindo uma mistura de diastereoisômeros dos respectivos ciclopropanos (Esquema 20).²⁰

²⁹ Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1286.

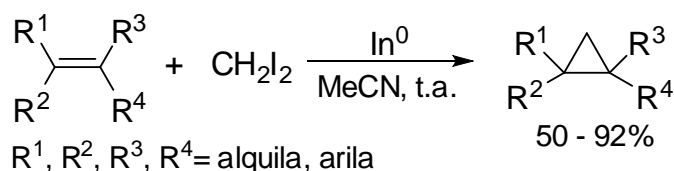
³⁰ Kawai, D.; Kawasumi, K.; Miyahara, T.; Hirashita, T.; Araki, S. *Tetrahedron* **2009**, 65, 10390.



Esquema 20. Reações de ciclopropanação de alenos deficientes em elétrons promovidas por In^0 .

Reagentes alil-índio, produzidos com índio metálico, também foram utilizados na ciclopropanação de cetonas α,β -insaturadas produzindo ciclopropanos vinílicos.³¹

Mais recentemente, foi descrita a ciclopropanação de olefinas, mediada por índio metálico, utilizando di-iodometano como reagente transferidor de metileno (Esquema 21). A reação, realizada em condições brandas, é bastante eficiente para uma variedade de olefinas.³²



Esquema 21. Ciclopropanação de olefinas promovida por In^0 , com CH_2I_2 como transferidor de metileno.

2.5 Estruturas dos reagentes organoíndio derivados de índio metálico e haletos de índio(I)

A natureza das espécies de índio envolvidas nas reações de alilação e do tipo Reformatsky foi estudada amiúde e ainda é objeto de discussão.³³ Inicialmente, foi sugerido que a reação de haletos de alila com índio metálico, em solventes anidros, produziria um sesqui-haleto de índio(III)⁸ em alusão à reação análoga de índio metálico com haletos de alquila.³⁴ A oxidação de índio na presença de um haleto de

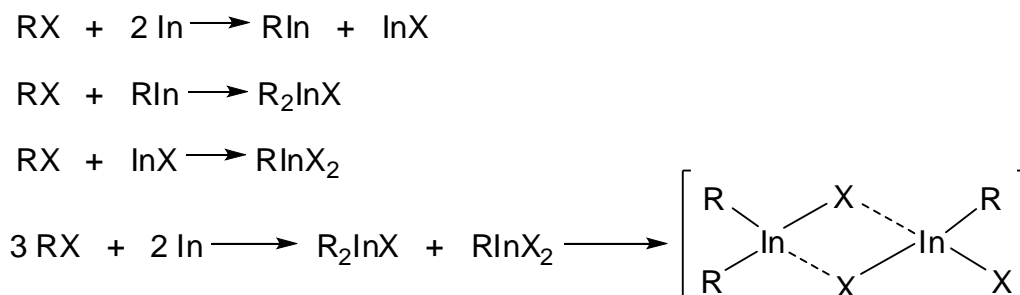
³¹ a) Capps, S. M.; Clarke, T. P.; Charmant, J. P. H.; Höpfe, H. A. F.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Stentiford, R. A.; Walsh, K. E.; Worthington, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 963; b) Höpfe, H. A.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Walsh, K. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1545; c) Capps, S. M.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Walsh, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2853.

³² Virender; Jain, S. L.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 37.

³³ Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642.

³⁴ Gynane, M. J. S.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 329.

alquila (RX) gera RIn e InX, que então inserem-se na ligação carbono-halogênio de outras moléculas de RX produzindo uma mistura das espécies organoíndio R₂InX e RInX₂. A agregação destas espécies leva à formação do sesqui-haleto de índio(III) (Esquema 22), o qual foi postulado como sendo o intermediário reativo nas reações de alilação.^{9g,35}

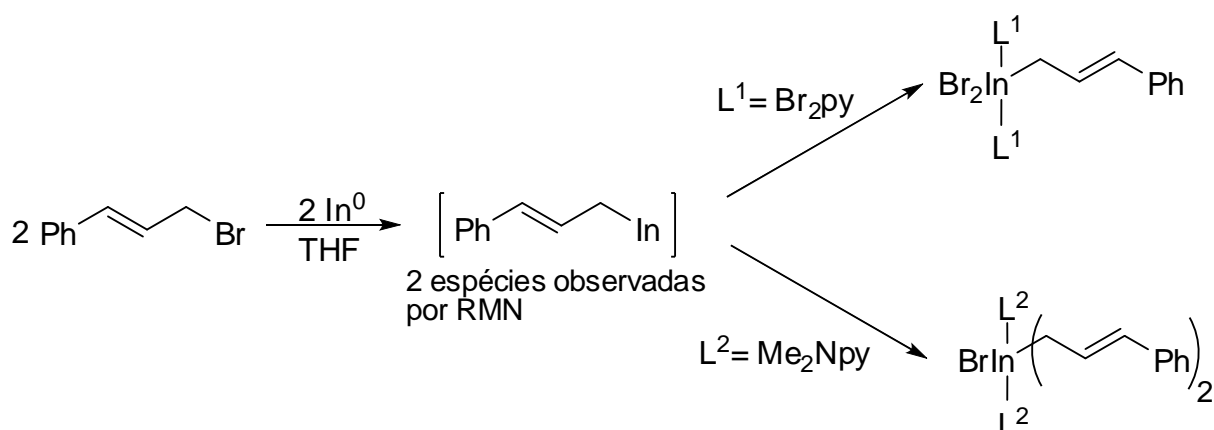


Esquema 22. Formação do sesqui-haleto de índio(III).

A discussão acerca da estrutura do reagente alil-índio é baseada principalmente em espectroscopia de ressonância magnética nuclear. Porém, em 2009, Yasuda e colaboradores isolaram e caracterizaram cristalograficamente as espécies alil-índio geradas da reação entre brometo de cinamila e índio metálico, em THF anidro (Esquema 23). Dibrometo de cinamil-índio(III) e brometo de di-cinamil-índio(III) foram isolados após complexação com 3,5-dibromopiridina e 4-(dimetilamino)-piridina, respectivamente (Figura 1). Os compostos isolados refletem as espécies ativas geradas nos procedimentos sintéticos envolvendo índio metálico e haleto de alila em solventes orgânicos polares que podem coordenar-se ao átomo de índio. Os autores também testaram a reatividade destes compostos na reação de alilação de benzaldeído e descobriram que a espécie di-cinamil-índio(III) é a mais reativa.³⁶

³⁵ Gynane, M. J. S.; Waterworth, L. G.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C9.

³⁶ Yasuda, M.; Haga, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5513.



Esquema 23. Espécies alil-índio geradas na reação entre brometo de cinamila e In^0 .

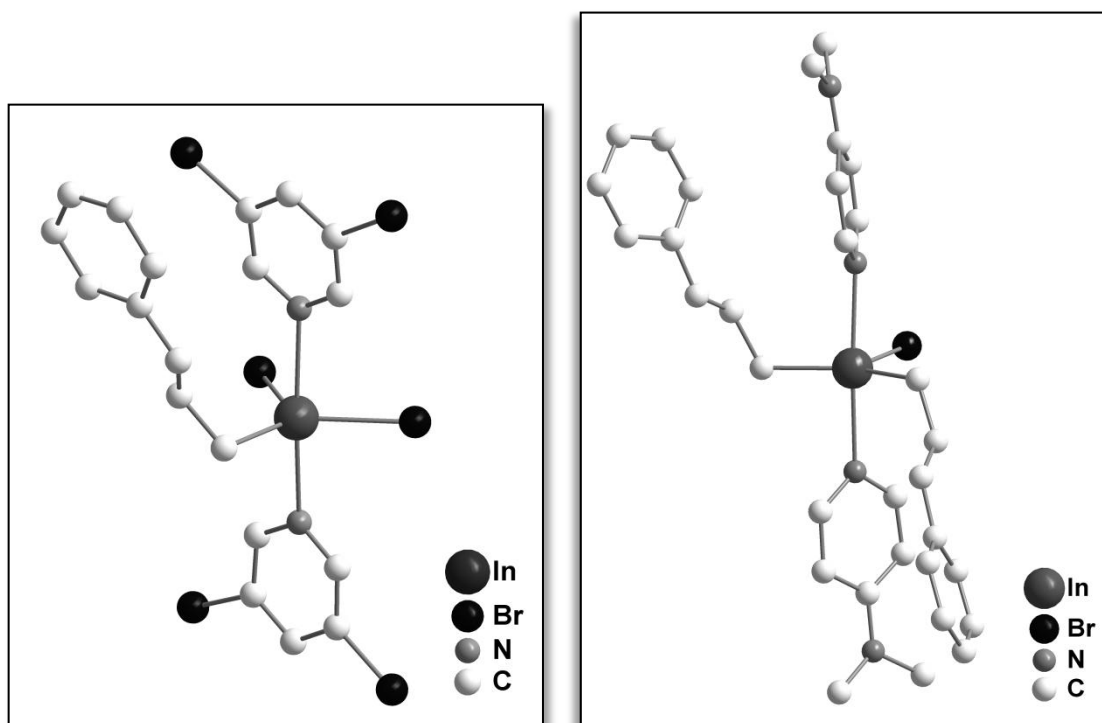


Figura 1. Estruturas moleculares de $\text{Br}_2\text{In}(\text{CH}_2\text{CHCHPh})(\text{Br}_2\text{py})_2$ (à esquerda) e $\text{BrIn}(\text{CH}_2\text{CHCHPh})_2(\text{Me}_2\text{Npy})_2$ (à direita).³⁶ Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Utilizando a mesma metodologia, este grupo de pesquisadores também isolou e determinou a estrutura molecular, por difração de raios X, das espécies organoíndio geradas da reação entre brometo de alila e índio metálico, em THF anidro: dibrometo de alil-índio(III) e brometo de di-alil-índio(III).³⁷ Ainda estudaram a natureza das espécies alil-índio nas reações em meio aquoso. Anteriormente, com base em espectroscopia de RMN, acreditava-se que a espécie gerada em meio

³⁷ Yasuda, M.; Haga, M.; Nagaoka, Y.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5359.

aquoso era alil-índio(I).³⁸ Em contraposição, Yasuda e colaboradores demonstraram, também espectroscopicamente, a existência em meio aquoso das mesmas espécies que em meio anidro. Além disso, ao adicionar difenilmetanol à mistura de dibrometo de cinamil-índio(III) e brometo de di-cinamil-índio(III), observaram que o último é convertido a um complexo μ -alcóxido de alil-índio(III) (Figura 2). A estrutura deste composto sugere a geração de espécies μ -hidróxido de alil-índio(III) em sistemas aquosos.

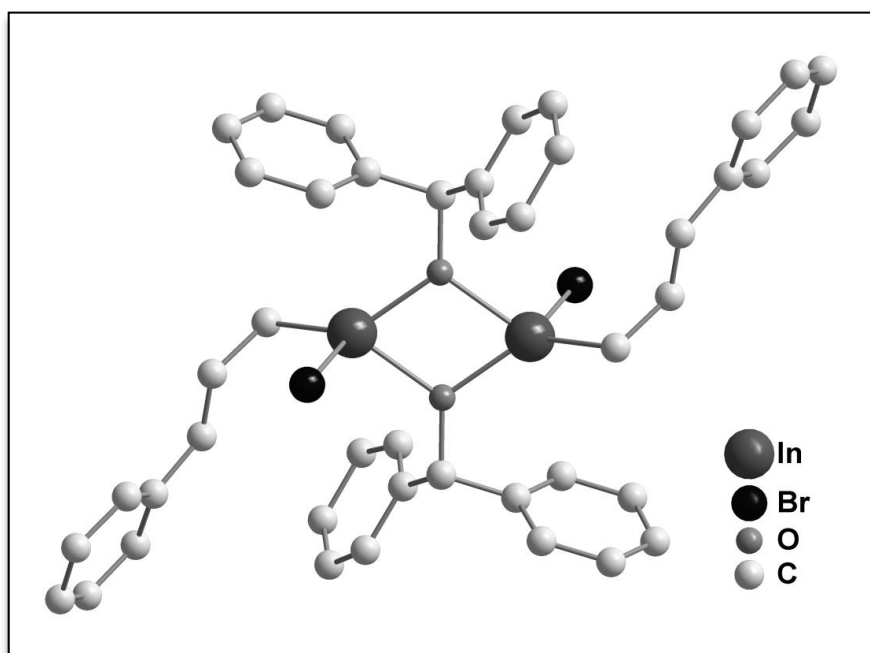
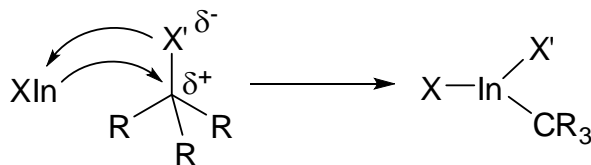


Figura 2. Estrutura molecular de $(\mu\text{-Ph}_2\text{CHO})_2(\text{BrInCH}_2\text{CHCHPh})_2$.³⁷ Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

As espécies geradas nas reações com haletos de índio(I) devem proceder da inserção oxidativa deste em uma ligação carbono-halogênio do substrato (seção 1.4). Quando haletos de índio(I) são utilizados em reações com haletos orgânicos, na presença de solventes coordenantes, ocorre a inserção oxidativa gerando o haleto de organil-índio(III), que deve ser a espécie reativa nas reações.^{5f,11-13} Presume-se que a inserção ocorra com o haleto de índio(I) agindo como doador e acceptor de elétrons, de modo que o substrato também deva ter propriedades doadoras e aceptoras (Esquema 24). Porém, dada a significância dos processos de transferência de um único elétron em outros sistemas envolvendo compostos de

³⁸ Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228.

índio(I), um mecanismo radicalar poderia ser operante e satisfatoriamente explicar a reação.^{5f,11b}



Esquema 24. Inserção oxidativa de InX em haletos orgânicos.

Araki e colaboradores relataram que observaram, espectroscopicamente, a formação de di-iodeto de alil-índio(III) da reação entre iodeto de índio(I) e iodeto de alila.¹⁵ Evidências estruturais da existência das espécies resultantes da inserção oxidativa de haletos de índio(I) em haletos orgânicos também foram amplamente descritas na literatura por Peppe e colaboradores.^{12,13,39} Como exemplo, são mostradas na Figura 3 duas estruturas derivadas de bromometil-dibromoíndio(III) (resultante da inserção oxidativa de brometo de índio(I) em dibromometano) resultantes da reação deste com trifenilfosfina e brometo de tetraetilamônio, respectivamente.

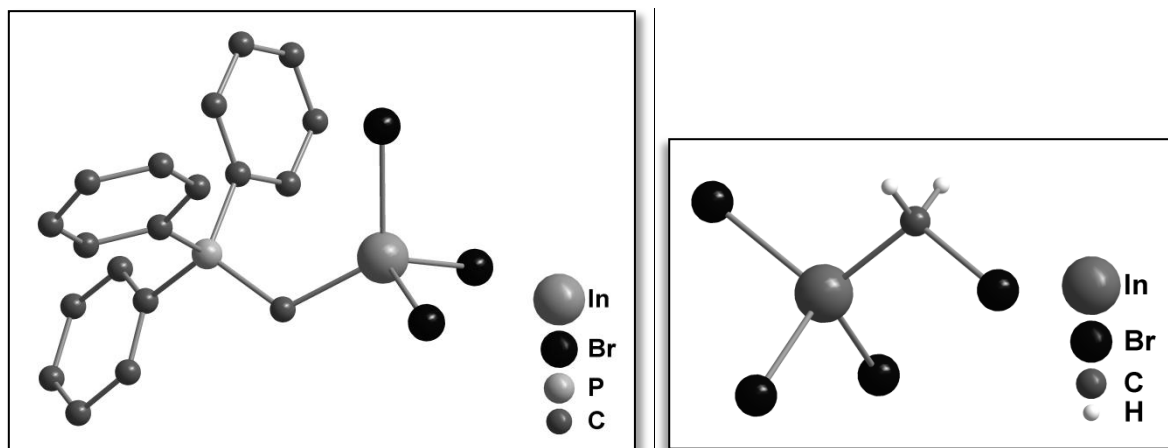


Figura 3. Estruturas de $\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ à esquerda¹² (os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza) e do ânion $[\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{Br}]^-$ do composto $[\text{Br}_3\text{InCH}_2\text{Br}][\text{Et}_4\text{N}]$ à direita¹³.

³⁹ a) Peppe, C.; de Andrade, F. M.; Vargas, J. P.; Mello, M. A.; Barcellos, R. A.; Burrow, R. A.; da Silva, R. M. S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, 694, 2228; b) Peppe, C.; Tuck, D. G.; de Andrade, F. M.; Nóbrega, J. A.; Brown, M. A.; Burrow, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 925; c) de Andrade, F. M.; Massa, W.; Peppe, C.; Uhl, W. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 1294; d) Peppe, C.; Nóbrega, J. A.; Hernandez, M. Z.; Longo, R. L.; Tuck, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 626, 68; e) Felix, L. A.; de Oliveira, C. A. F.; Kross, R. K.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G.; Hernandez, M. Z.; Longo, E.; Sensato, F. R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 603, 203; f) dos Santos, J. E.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G. *Organometallics* **1996**, 15, 2201.

Além disso, Tyrra e Wickleder isolaram e caracterizaram estruturalmente, por difração de raios X, um composto diretamente resultante da reação de inserção oxidativa de brometo de índio(I) em pentafluorobromobenzeno, com duas moléculas de THF coordenadas ao átomo de índio (Figura 4).⁴⁰

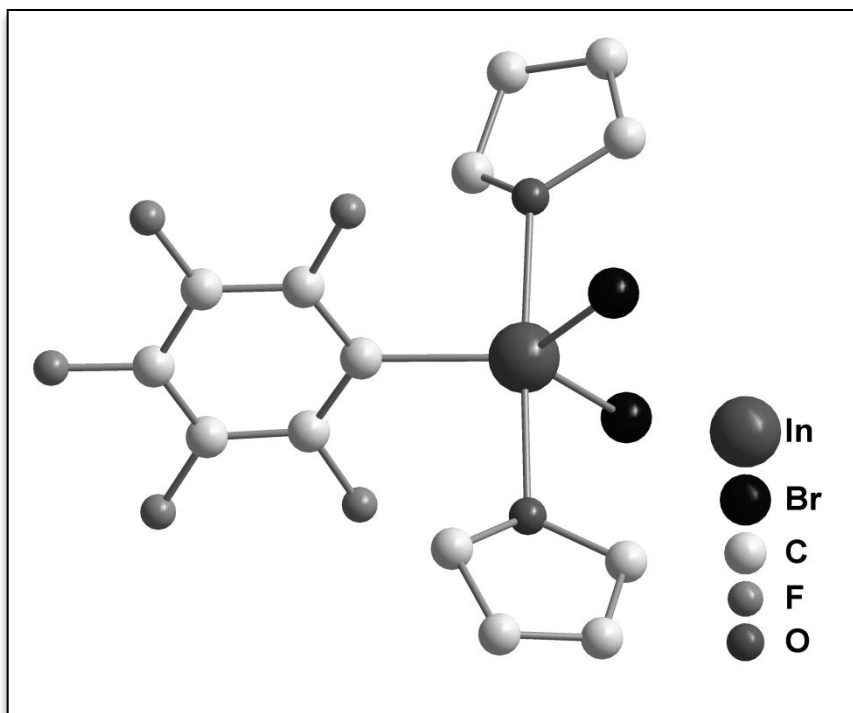


Figura 4. Estrutura molecular de $\text{Br}_2\text{In}(\text{C}_6\text{F}_5)(\text{THF})_2$.⁴⁰ Os átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.

Considerando essas informações, é importante destacar que enquanto as reações com índio metálico envolvem a formação de pelo menos duas espécies organoíndio com reatividades diferentes, os haletos de índio(I) levam, convenientemente, à formação exclusiva do organoíndio(III) derivado da sua reação característica: a inserção oxidativa.

Em vista da escassa exploração dos haletos de índio(I) como promotores de reações de formação de ligações carbono-carbono e, considerando que poderiam ser obtidas diferenças significativas em reatividade e seletividade em relação ao índio metálico, iniciamos o estudo descrito a seguir sobre a aplicação de brometo de índio(I) em reações dessa natureza.

⁴⁰ Tyrra, W.; Wickleder, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 28.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

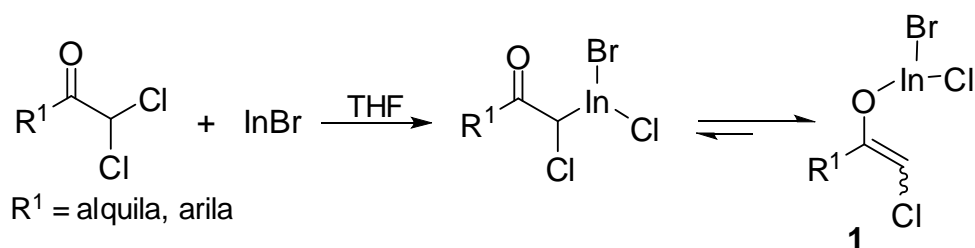
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Generalidades

O ponto de partida deste estudo é a reação de inserção oxidativa do brometo de índio(I) em ligações carbono-halogênio de di-haletos geminais, $X_2CR^1R^2$, levando à formação de compostos organoíndio(III), $X_2InCR^1R^2X$.

Como postulamos anteriormente, o caráter eletrônico do carbono halogenometílico é determinado pela natureza dos grupamentos R^1 e R^2 . Intermediários organometálicos de índio(III), nos quais o carbono halogenometílico possui caráter eletrônico nucleofílico, foram obtidos da reação de inserção oxidativa de brometo de índio(I) nas ligações carbono-halogênio de compostos carbonílicos α,α -di-halogenados e halogeno-acetonitrilas. Estas substâncias são substratos sintéticos muito úteis em síntese orgânica, sobretudo quando espécies organometálicas são envolvidas nas reações.

Inicialmente, utilizamos como modelo principal para o nosso estudo o intermediário organoíndio(III) obtido a partir de α,α -diclorocetonas. As propriedades químicas desses compostos são compreendidas mais adequadamente ao considerarmos a formação de um enolato de índio (**1**, Esquema 25).



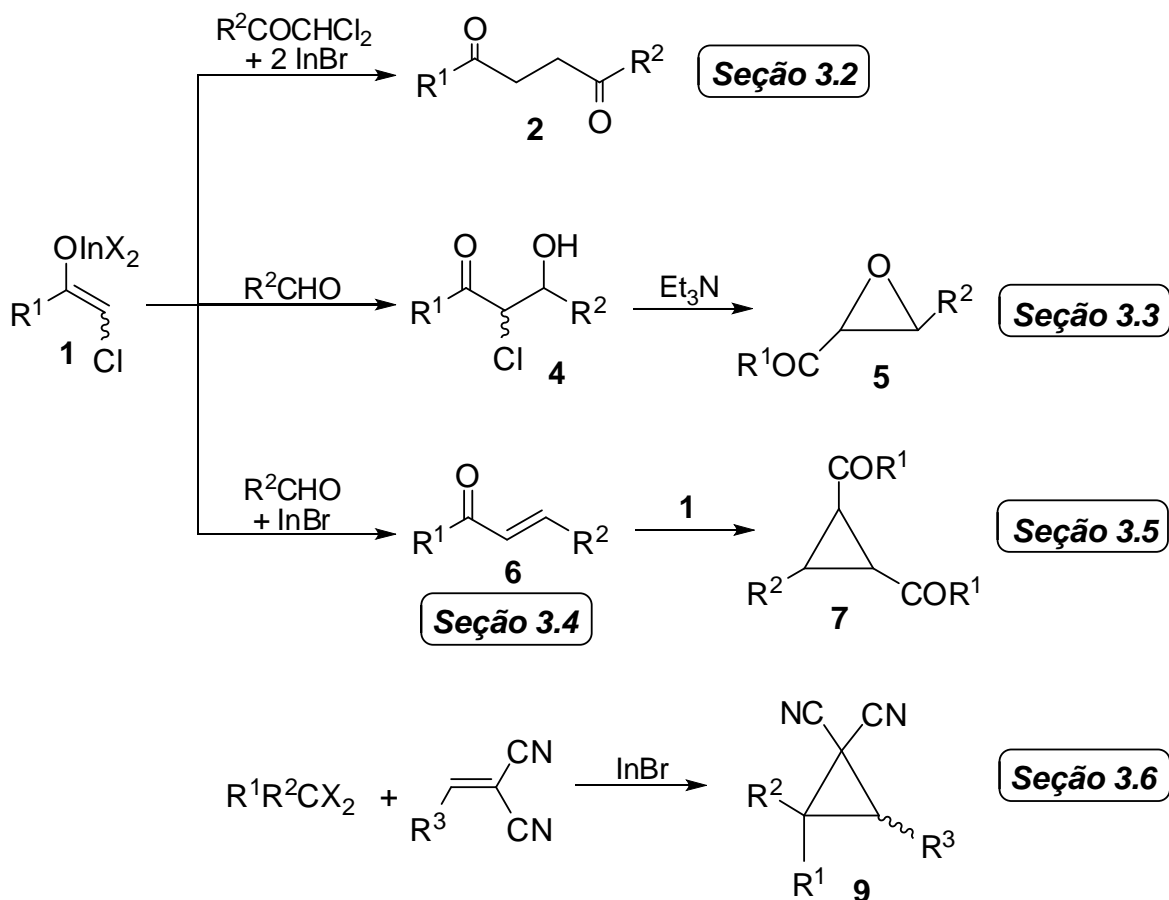
Esquema 25. Reação de inserção oxidativa de InBr em α,α -diclorocetonas.

Os enolatos **1** reagem com eletrófilos adequados, tais como compostos carbonílicos e alcenos deficientes em elétrons. A representação geral das reações desenvolvidas neste estudo é apresentada no Esquema 26. O estudo iniciou-se com as reações de homo-acoplamento redutivo entre α,α -diclorocetonas, promovido por

InBr, levando à formação de 1,4-dicetonas **2** (seção 3.2). O estudo do mecanismo desta reação, o qual será detalhado posteriormente, permitiu-nos vislumbrar a possibilidade de realizar uma série de outras reações, que resultariam em um sistema de reações sequenciais.

Na sequência estudou-se as reações de acoplamento entre o enolato **1** e aldeídos, produzindo alternativamente, conforme a estequiometria, α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** (que podem ser convertidas nas respectivas *trans*-oxiranas **5**) (seção 3.3), cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6** (seção 3.4) e ciclopropanos **7** (seção 3.5).

Ainda foi desenvolvida uma metodologia para preparação de ciclopropanos através da reação do enolato **1** com alcenos deficientes em elétrons (seção 3.5). Outros compostos organoíndio(III) derivados da reação entre InBr e vários compostos carbonílicos α,α -di-halogenados e halogeno-acetonitrilas também foram estudados para este fim (seção 3.6).

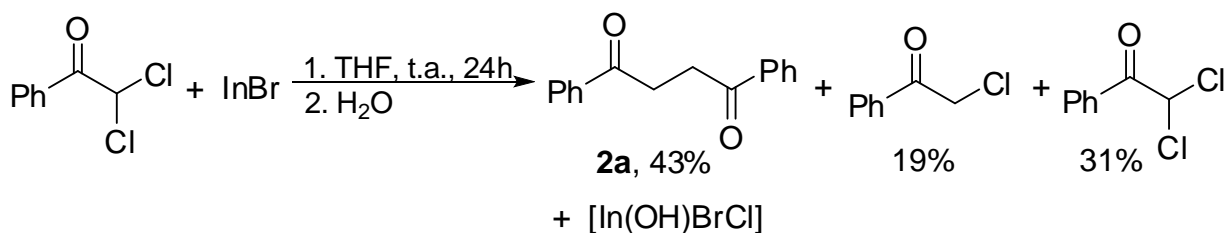


Esquema 26. Representação geral das transformações efetuadas por InBr.

3.2 Acoplamento redutivo de α,α -dicloroacetonas promovido por brometo de índio(I): síntese de 1,4-dicetonas

Araki e colaboradores relataram na literatura uma série de reações envolvendo reagentes α -halo-organoíndio preparados a partir de índio metálico. Entre elas, a reação com quantidades equimolares de índio metálico e α,α -dibromoacetofenona, em DMF, levando a formação de 2-bromometil-2-fenil-3-benzoil-oxirana, obtida como uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 11, seção 2.3).²⁰ Supondo que haletos de índio(I) proporcionariam diferenças significativas em reatividade e seletividade química, iniciamos uma investigação utilizando α,α -dicloroacetofenona e InBr. Observamos que a reação entre estes reagentes, em THF, a 20°C, por 24 horas, produzia 1,4-difenil-1,4-butanodiona, através de um homo-acoplamento redutivo. Utilizamos as α,α -dicloroacetonas em nosso estudo por serem facilmente obtidas através de uma metodologia desenvolvida no grupo.⁴¹

Começamos examinando a reação entre quantidades equimolares de brometo de índio(I) e α,α -dicloroacetofenona. Observamos o consumo parcial da α,α -dicloroacetofenona (31% de recuperação) e a produção de 1,4-difenil-1,4-butanodiona (**2a**) em um rendimento de 43% e de α -cloroacetofenona (19%) (Esquema 27).

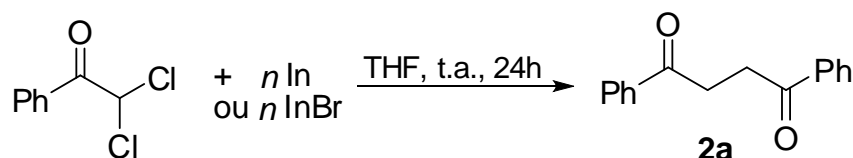


Esquema 27. Reação entre α,α -dicloroacetofenona e InBr. Rendimento isolado do composto analiticamente puro, exceto para a espécie de índio(III) resultante, a qual não foi isolada.

⁴¹ Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3711.

Então, iniciamos uma série de experimentos de otimização utilizando índio metálico ou brometo de índio(I) (Tabela 1). As reações com índio metálico (linhas 1 e 2) produziram baixos rendimentos de **2a**, 12% e 15%, respectivamente. Observou-se que a redução da α,α -dicloroacetofenona para o respectivo composto monoclorado foi predominante, com 34% e 55%, respectivamente, de conversão para α -cloroacetofenona. Ao utilizar InBr (linhas 3-6) o rendimento de **2a** aumentou consideravelmente. O melhor resultado foi obtido utilizando-se dois equivalentes de brometo de índio(I) para cada equivalente de α,α -dicloroacetofenona, produzindo a respectiva 1,4-dicetona em 90% de rendimento.

Tabela 1. Otimização da reação de acoplamento reductivo da α,α -dicloroacetofenona promovida por espécies de índio.^a



Linha	Promotor (n equivalentes)	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) de 2a ^c
1	In (0,67 eq.)	46	12
2	In (2 eq.)	70	15
3	InBr (0,5 eq.)	47	17
4	InBr (1 eq.)	62	43
5	InBr (1,5 eq.)	70	52
6	InBr (2 eq.)	100	90

^a Reações em THF anidro (1 mL por mmol de In ou InBr), t.a., 24 h.

^b Taxa de conversão da α,α -dicloroacetofenona no produto **2a** e em α -cloroacetofenona.

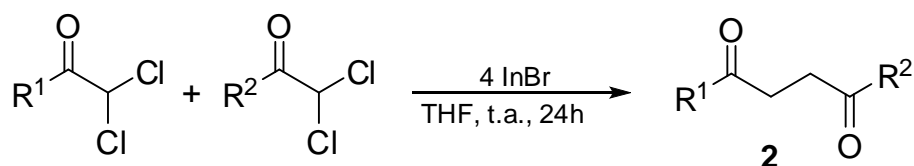
^c Rendimento isolado do composto analiticamente puro; determinado por RMN de ¹H.

Com as condições otimizadas, testamos a aplicabilidade do protocolo estendendo-o a uma série de α,α -diclorocetonas aril- e alquil-substituídas. A Tabela 2 mostra os resultados da reação de acoplamento reductivo de α,α -diclorocetonas, promovida por InBr, para a preparação de 1,4-dicetonas.

A reação é bastante efetiva para α,α -diclorocetonas aril-substituídas. Não existem diferenças muito significativas de reatividade entre acetofenonas com grupos aromáticos contendo substituintes retiradores (linhas 2-4) ou com substituintes doadores de elétrons (linhas 6 e 7). A reação não funciona com α,α -

dicloro-(*p*-nitro)-acetofenona (linha 5), quando uma mistura de produtos de redução é obtida. Foi relatado na literatura que índio metálico reduz eficientemente grupos nitro;^{5c} assim, acreditamos que um processo similar, provocado pelo InBr, seja dominante nesta reação. Nas reações da α,α -dicloro-(*p*-hidróxi)-acetofenona (linha 8) e α,α -dicloro-(*p*-amino)-acetofenona (linha 9), obtém-se uma mistura de produtos de redução: α -cloro-(*p*-hidróxi)-acetofenona e *p*-hidróxi-acetofenona, e *p*-aminoacetofenona, respectivamente. Nestes casos, o intermediário organoíndio é hidrolisado sem que ocorra o acoplamento com outra molécula de cetona.

Tabela 2. Acoplamento redutivo de α,α -diclorocetonas promovido por InBr: síntese de 1,4-dicetonas.



Linha	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2a	90
2	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	2b	72
3	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	2c	72
4	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	2d	87
5	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	a	-
6	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	2e	73
7	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	2f	60
8	<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄	<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄	b	-
9	<i>p</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄	<i>p</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄	b	-
10	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	2g	71 ^c
11	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	2h	47 ^d
12	C ₆ H ₅	CH ₃	2i	62 ^e
13	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	CH ₃	2j	53 ^f
14	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	2k	48

^a Mistura não quantificada de α,α -dicloro-(*p*-nitro)-acetofenona, α -cloro-(*p*-nitro)-acetofenona, α,α -dicloro-(*p*-amino)-acetofenona, α -cloro-(*p*-amino)-acetofenona.

^b Redução para a correspondente α -cloroacetofenona e acetofenona.

^c Mais 14% de **2c** e traços de **2f**.

^d Obtido como uma mistura não separada com **2e** (12%) e **2c** (31%); quantificado por RMN de ¹H.

^e Mais **2a** (8,8%), α -cloroacetofenona (20%) e α,α -dicloroacetofenona (11%).

^f Mais **2d** (35%).

A característica mais relevante do método é a possibilidade de se preparar 1,4-dicetonas não simétricas (linhas 10-14). Como prevemos, foram obtidas misturas de diferentes 1,4-dicetonas nestas reações. Ainda assim, foram obtidos rendimentos de razoáveis a bons de 1,4-diaril-1,4-butanodionas (linhas 10 e 11) e de 1-aril-1,4-pentanodionas (linhas 12-14).

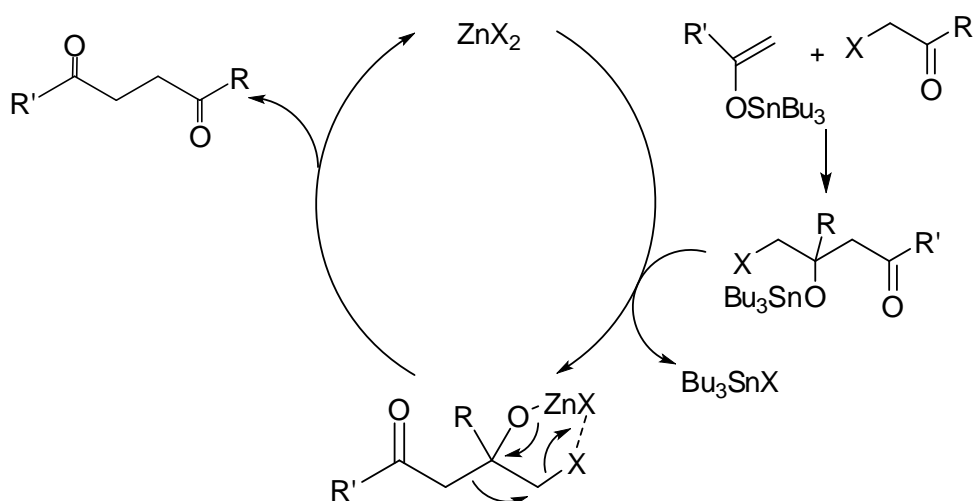
Inúmeros métodos sintéticos têm sido desenvolvidos para a síntese de 1,4-dicetonas. Isto se deve principalmente a sua importância como blocos construtores para a síntese de uma grande variedade de compostos orgânicos cíclicos. São largamente empregadas na síntese de Paal-Knorr para a obtenção de compostos heterocíclicos, tais como furanos, pirróis e tiofenos e têm sido muito usadas como intermediários na síntese de produtos naturais, especialmente ciclopentanóides como jasmonas, prostaglandinas e retrolonas. De modo geral, 1,4-dicetonas simétricas são prontamente preparadas em reações de etapa única a partir de enolatos metálicos, compostos α -halocarbonílicos e radicais carbonilmetila. Em contrapartida, a preparação de 1,4-dicetonas não simétricas requer estratégias mais complexas de síntese, frequentemente envolvendo processos de múltiplas etapas.⁴²

Comparado com outros processos de preparação de 1,4-dicetonas, a nossa metodologia é igualmente efetiva para a preparação de 1,4-diaril-1,4-dicetonas simétricas, e oferece uma vantagem (reação de única etapa em meio neutro) na preparação de 1,4-dicetonas não simétricas. Mais do que isso, demonstra que o uso de haletos de índio(I) como material de partida para gerar espécies organoíndio reativas, pode levar a diferentes resultados daqueles obtidos em reações envolvendo índio metálico. A ação do brometo de índio(I) em α,α -diclorocetonas leva convenientemente a produção do intermediário organometálico de índio **1**, contendo um substituinte orgânico nucleofílico, o qual é a espécie responsável pelo acoplamento redutivo que leva às 1,4-dicetonas. Por outro lado, reações análogas utilizando índio metálico no lugar de brometo de índio(I) produzem majoritariamente as respectivas α -clorocetonas e/ou cetonas, o que sugere que o metal opera principalmente como um agente redutor.

⁴² a) Selvamurugan, V.; Aidhen, I.S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6065; b) Yasuda, M; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8282.

3.2.1 Mecanismo da reação

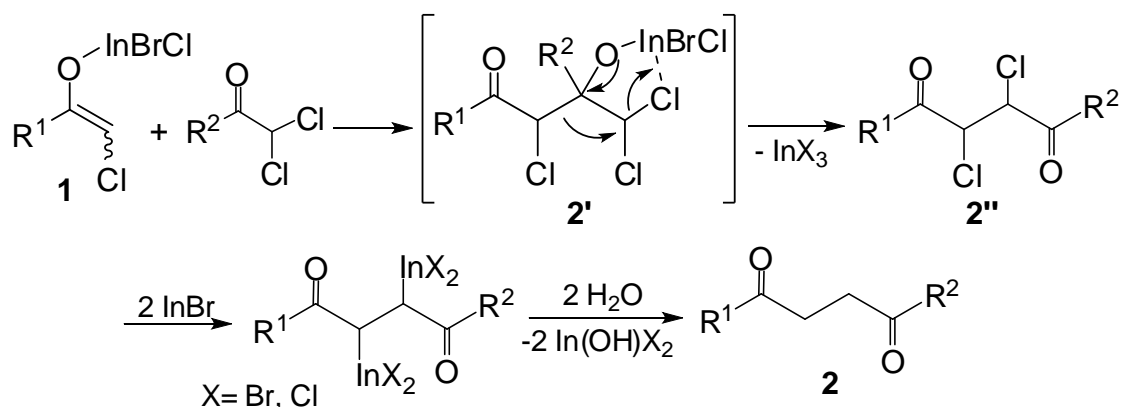
A reação de formação das 1,4-dicetonas inicia-se pela inserção oxidativa do brometo de índio(I) na ligação carbono-cloro de uma molécula de α,α -dicloroacetona, formando o enolato de índio **1**. A descrição mecanística mais simples envolveria o acoplamento do enolato **1** na ligação carbono-cloro de outra molécula de α,α -dicloroacetona. Outra possibilidade seria a adição no carbono da carbonila. Foi relatado na literatura que enolatos de estanho análogos adicionam-se na carbonila de compostos α -cloro-carbonílicos em uma reação catalisada por haletos de zinco (Esquema 28).^{42b} A adição na carbonila foi comprovada após a constatação de que o enolato não reagia frente a ligações carbono-cloro de haletos orgânicos bastante reativos, tais como cloreto de alila e 2-cloro-acetato de etila. Similarmente, em um experimento entre α,α -dicloroacetofenona, cloreto de alila e InBr, não observamos a formação de qualquer produto de acoplamento entre o enolato de índio **1** e o cloreto de alila, indicando que o mecanismo da reação deve ser similar ao já descrito na literatura.



Esquema 28. Acoplamento de enolatos de estanho com compostos α -cloro-carbonílicos, catalisado por ZnX_2 .^{42b}

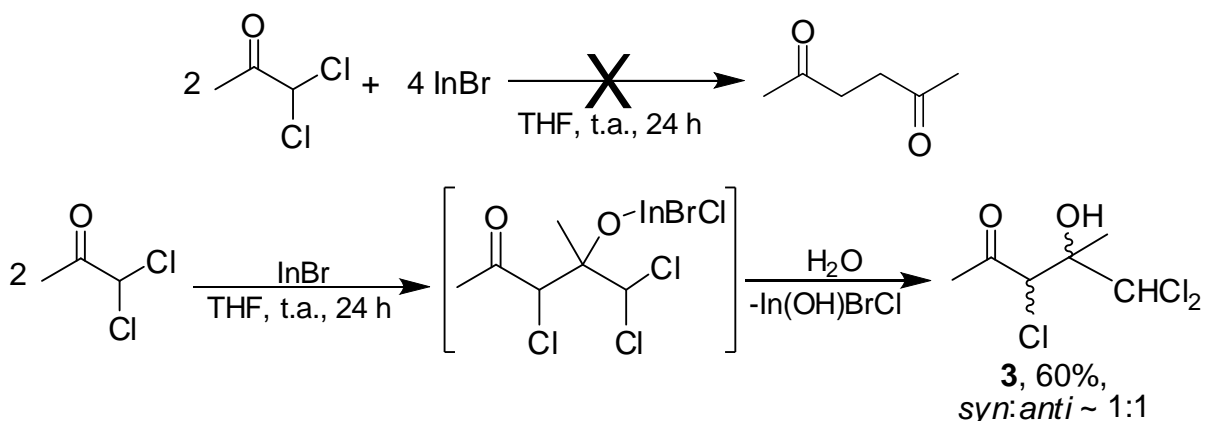
Desta forma, o ataque do enolato **1** na carbonila de uma segunda molécula de α,α -dicloroacetona, seguido do rearranjo indicado no intermediário **2'** gera a 2,3-dicloro-1,4-dicetona **2''**, que é então reduzida pelo excesso de InBr e, após hidrólise, leva ao produto final **2** (Esquema 29). Segundo o mecanismo proposto, são

necessário três moléculas de InBr para o acoplamento de duas moléculas de α,α -dicloroacetona (1,5 equivalente de InBr por cada equivalente de α,α -dicloroacetona), porém, na otimização da reação o melhor resultado foi obtido utilizando-se dois equivalentes de InBr para cada equivalente de α,α -dicloroacetona, de modo que esta foi a estequiometria utilizada em todos os experimentos.



Esquema 29. Mecanismo proposto para o acoplamento redutivo de α,α -dicloroacetonas promovido por brometo de índio(I).

Tentamos estender a metodologia para a síntese de 1,4-dicetonas alifáticas, examinando a reação entre brometo de índio(I) e α,α -dicloroacetona (Esquema 30). No entanto, a formação de 2,5-hexanodiona não foi observada. Isolamos, na forma de uma mistura de diastereoisômeros (*syn:anti* = 1:1), o produto 3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona **3**. O composto **3** é diretamente resultante da hidrólise do alcóxido de índio **2'**. Este fato constitui-se em uma evidência adicional ao mecanismo proposto, já que comprova a existência do intermediário **2'**.



Esquema 30. Reação entre α,α -dicloroacetona e InBr: formação de 3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona.

Caracterizada a seletividade química do enolato de índio **1** para carbonilas perante ligações carbono-halogênio, concebemos a possibilidade concreta de efetuar acoplamentos do enolato **1** com outros compostos carbonílicos mais eletrofílicos, no caso aldeídos, assunto que será tratado a partir da seção 3.3.

3.2.2 Caracterização

As estruturas de todos os produtos obtidos foram determinadas por espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C) e por espectrometria de massas em espectrômetros de baixa resolução acoplados a cromatógrafos a gás (GC-MS). Os cromatogramas gasosos indicam em todos os casos a pureza dos produtos obtidos, com exceção dos produtos da reação entre α,α -dicloro-(*p*-cloro)-acetofenona e α,α -dicloro-(*p*-metil)-acetofenona (linha 11, Tabela 2), onde se obteve uma mistura não separada do produto de acoplamento destas duas cetonas (**2h**) com os produtos de autocondensação de cada uma delas (**2c** e **2e**).

Para exemplificar, serão discutidos os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C dos compostos 1,4-bis(*p*-clorofenil)-1,4-butanodiona (**2c**), 1-fenil-1,4-pentanodiona (**2i**) e 3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona (**3**).

As 1,4-diaril-1,4-butanodionas simétricas e não simétricas (**2a-h**) possuem padrão espectral muito semelhante. A característica principal dos espectros de RMN de ^1H é um singleto com deslocamento químico em torno de 3,4 ppm referente aos dois grupos metilênicos da molécula, como aquele observado a 3,42 ppm no espectro do composto **2c** (Figura 5). Os hidrogênios aromáticos desdobram-se em dois sinais, sendo que aqueles em posição *orto* encontram-se ligeiramente deslocados para campo mais baixo devido ao efeito retirador de elétrons do grupo carbonila. Os hidrogênios aromáticos do composto **2c** aparecem como dois dubletos em 7,97 e 7,46 ppm com $J = 8,5$ Hz. Os deslocamentos químicos são consistentes com os observados na literatura.⁴³

⁴³ Stetter, H.; Jonas, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 564.

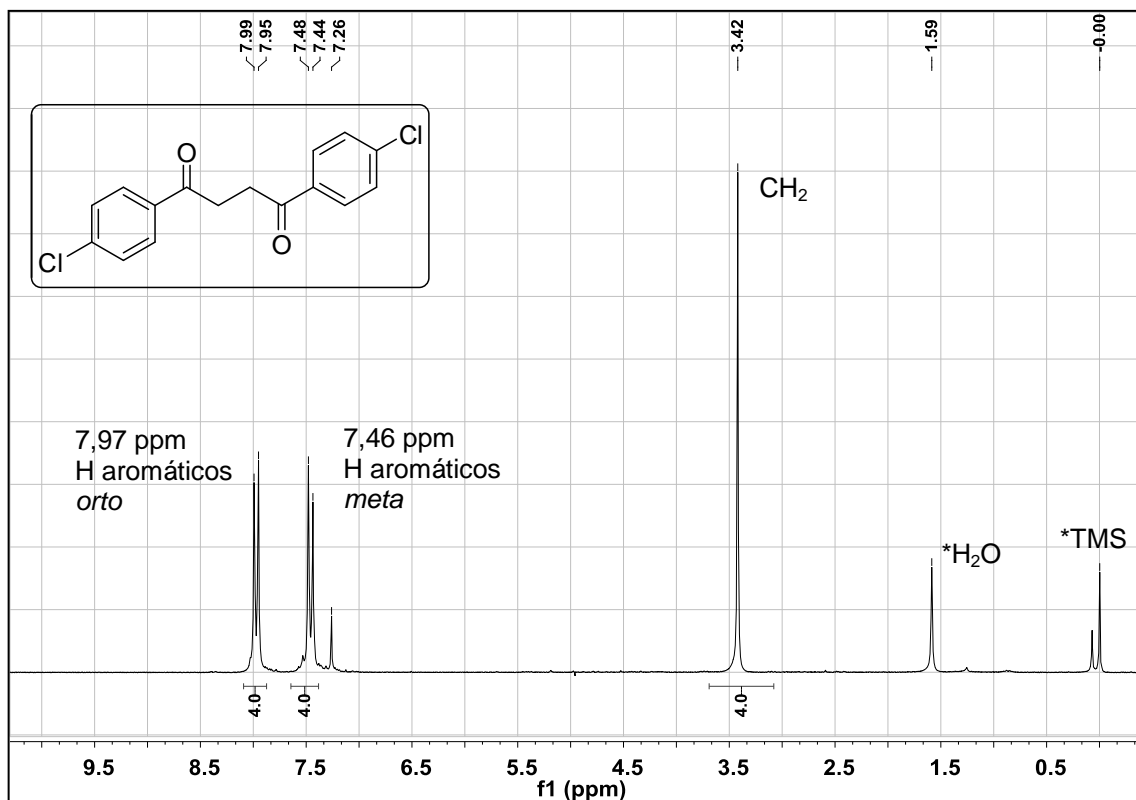


Figura 5. Espectro de RMN de ¹H do composto 2c em CDCl₃ a 200 MHz.

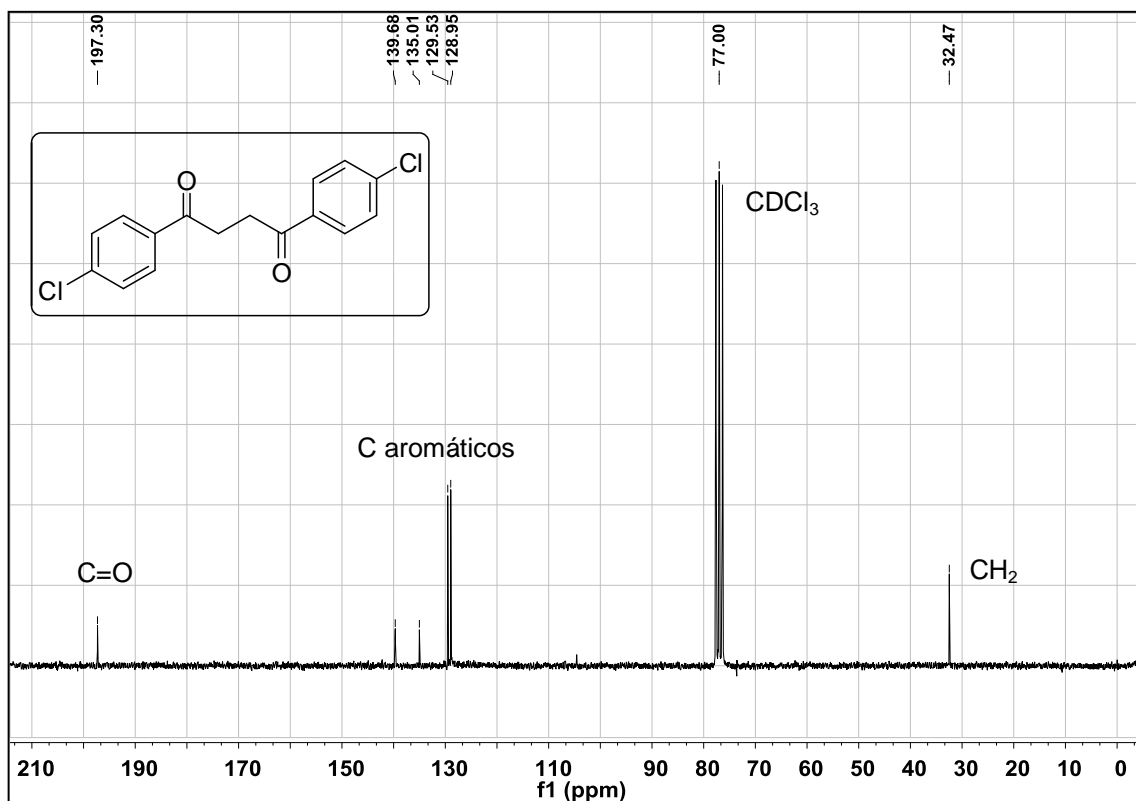


Figura 6. Espectro de RMN de ¹³C do composto 2c em CDCl₃ a 50 MHz.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **2c** aparecem seis sinais. Há um sinal em 32,47 ppm referente aos carbonos metilênicos, os quatro sinais dos carbonos aromáticos aparecem entre 128 e 140 ppm e em 197,30 ppm aparece o sinal dos carbonos carbonílicos (Figura 6). Para as 1,4-diaril-1,4-butanodionas não simétricas o número de sinais é exatamente o dobro.

A espectrometria de massas confirma as estruturas propostas. No caso do composto **2c**, a análise revela o íon molecular $[\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{O}_2]^+$ em $m/z = 306$ (5%) e o pico base em $m/z = 139$ que corresponde ao íon $[\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}]^+$ (Figura 7). Todas as 1,4-dicetonas apresentam o mesmo padrão de fragmentação do composto **2c** (Esquema 31): íon molecular, que se fragmenta em $[\text{ArCO}]^+$, $[\text{ArCOCH}_2\text{CH}_2]^+$ e no íon do grupamento arílico.

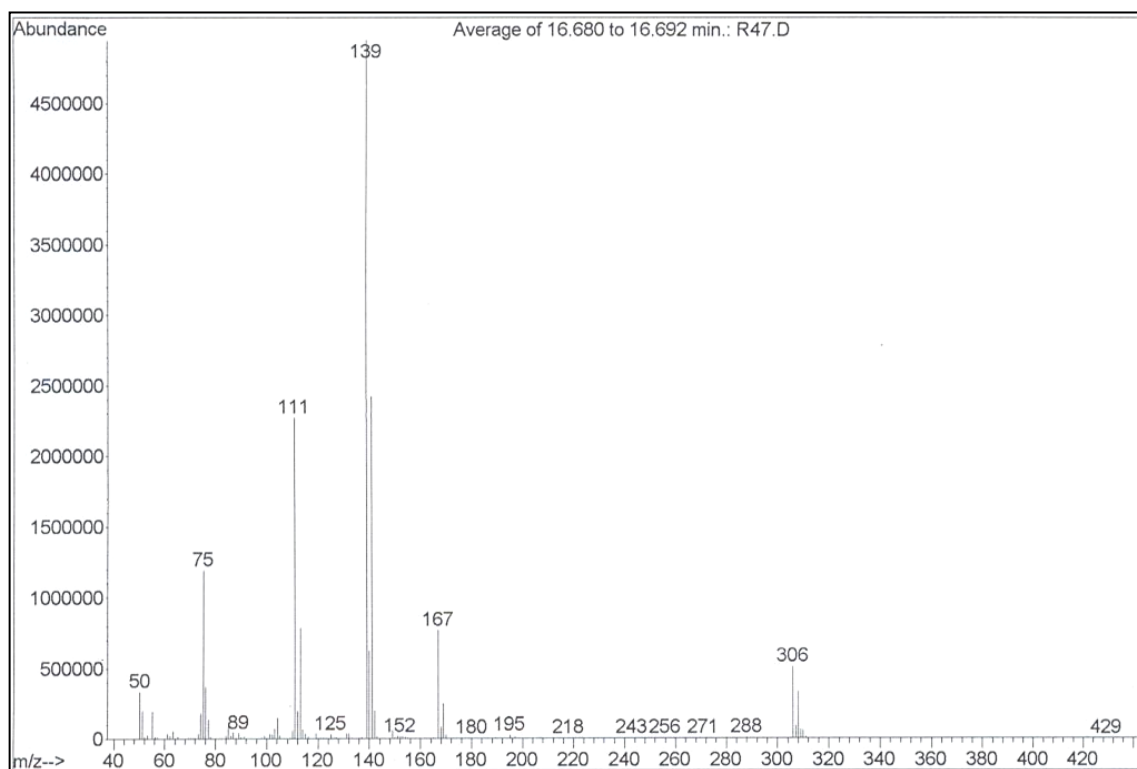
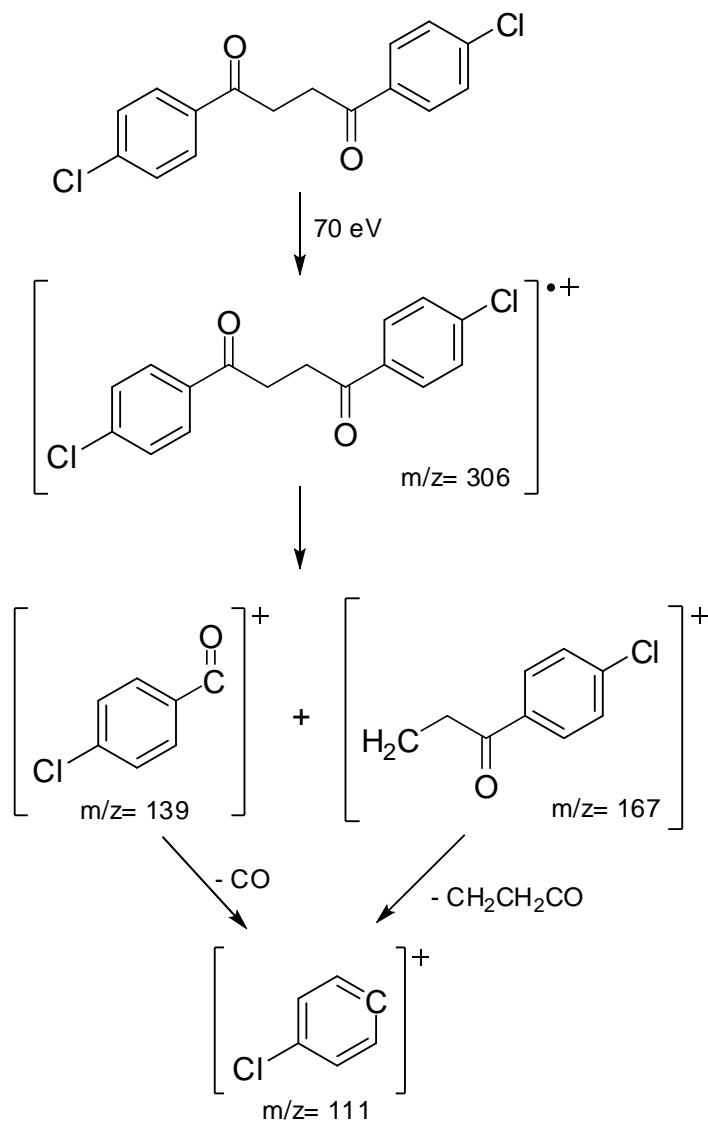


Figura 7. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **2c**.



Esquema 31. Fragmentos do composto **2c** na espectrometria de massas.

Monocristais de **2c**, obtidos em CH₂Cl₂/hexano, foram analisados pela técnica de difração de raios X em monocristal, confirmando a estrutura proposta (Figura 8). Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada de **2c** encontram-se na Tabela 9 (seção 4.9).

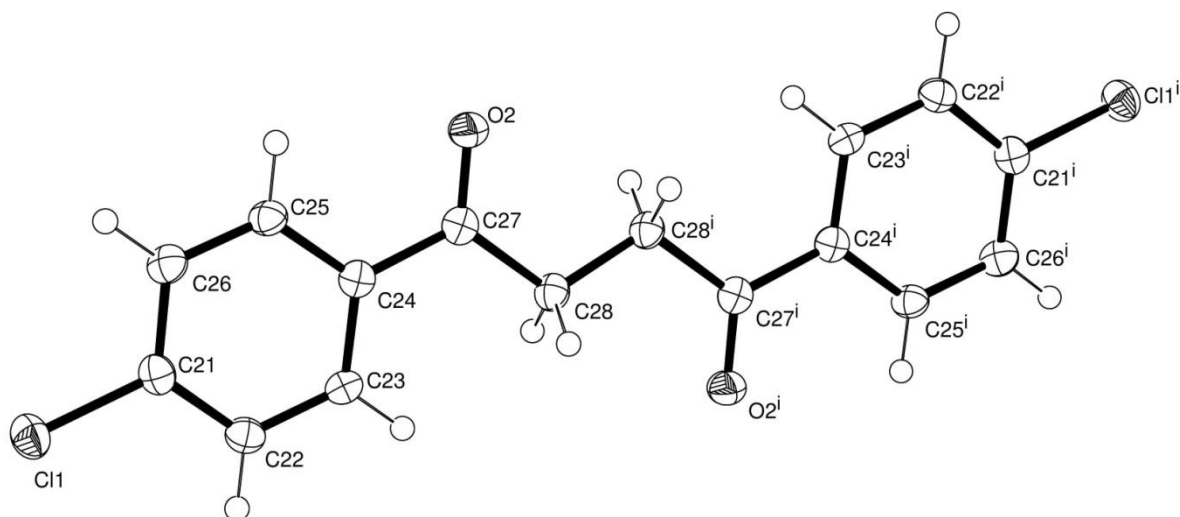


Figura 8. Estrutura molecular de 1,4-bis(4'-clorofenil)-1,4-butanodiona (**2c**).

As principais informações estruturais do produto **2i**, resultante do acoplamento da α,α -dicloroacetofenona com a α,α -dicloroacetona, foram obtidas do espectro de RMN de ¹H (Figura 9). A característica mais relevante do espectro é o par de tripletos observados a 2,82 e 3,21 ppm ($J = 6,2$ Hz) referentes aos dois grupos metilênicos não equivalentes da molécula, além do singlete observado a 2,19 ppm referente a metila α -carbonílica. Os dois multipletos entre 7,89 e 7,35 ppm referem-se aos hidrogênios do anel aromático em posição *orto* (campo mais baixo) e *para* e *meta* (campo mais alto).

A espectroscopia de RMN de ¹³C (Figura 10) confirma a estrutura do produto: as carbonilas com deslocamento químico de 207,4 e 198,5 ppm, quatro sinais na região dos aromáticos e três sinais entre 30 e 37 ppm referentes aos carbonos metilênicos e à metila α -carbonílica. Os dados são consistentes com os relatados na literatura.⁴⁴

⁴⁴ a) Inaba, S.; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1373; b) Imagawa, H.; Kurisaki, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3679.

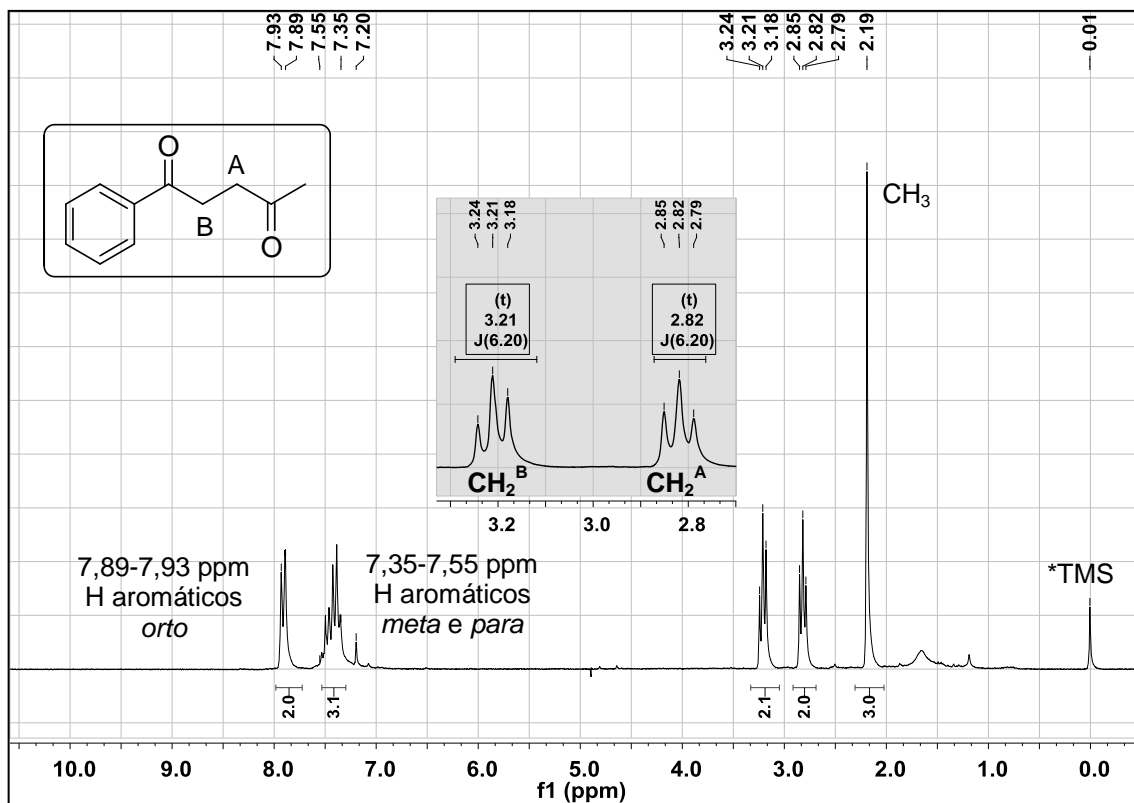


Figura 9. Espectro de RMN de ¹H do composto **2i** em CDCl₃ a 200 MHz.

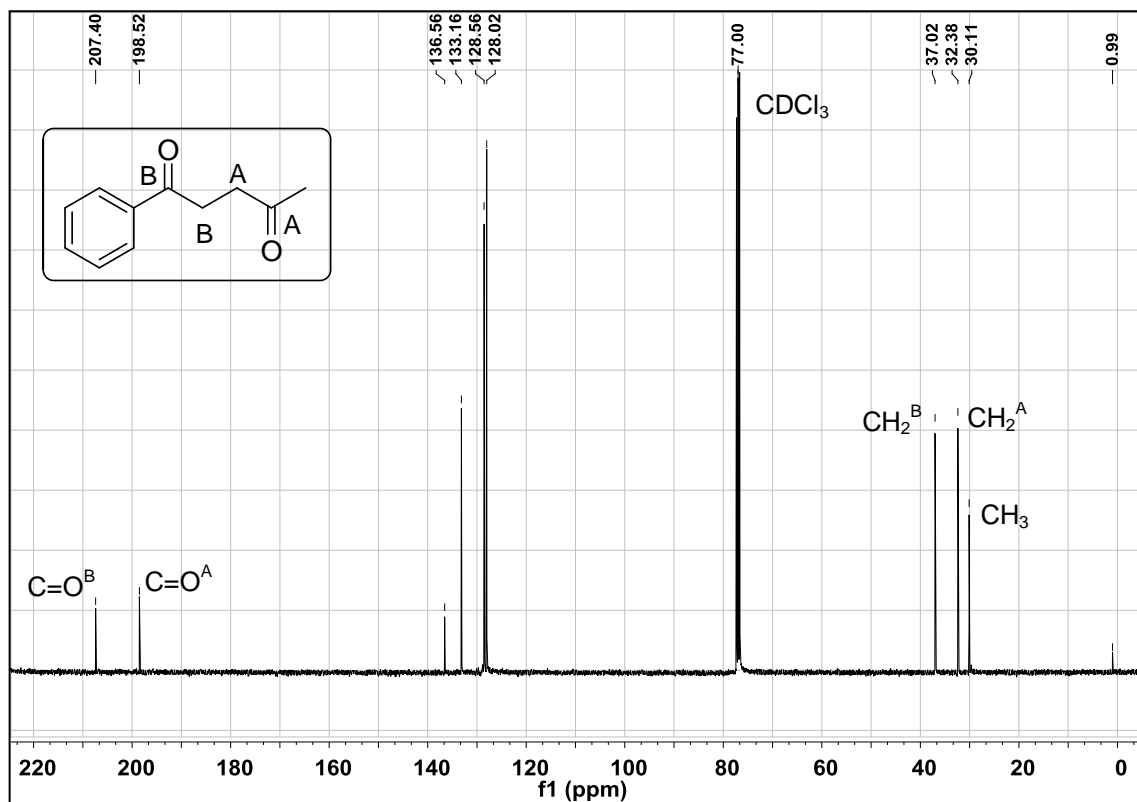


Figura 10. Espectro de RMN de ¹³C do composto **2i** em CDCl₃ a 100 MHz.

Novamente o espectro de massas tem como pico base o íon $[\text{PhCO}]^+$ em $m/z = 105$, além do íon molecular $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2]^{*+}$ em $m/z = 176$ (3%) e os seguintes fragmentos: $[\text{PhCOCH}_2\text{CH}_2\text{CO}]^+$ em 161, $[\text{PhCOCH}_2\text{CH}_2]^+$ em 133, $[\text{PhCO}]^+$ em 105 e $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ em 77 (Figura 11).

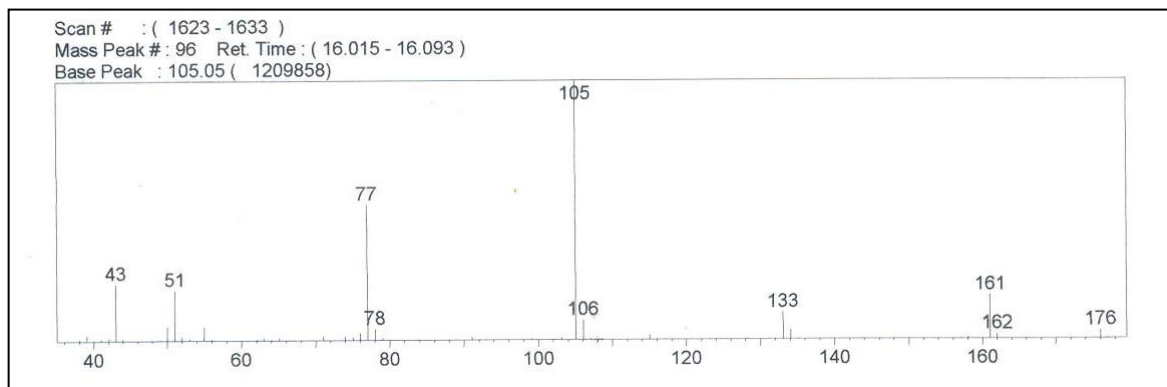


Figura 11. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **2i**.

Os espectros de RMN do composto **3** diferem bastante do padrão anterior, não somente pelo fato do produto ser estruturalmente diferente, mas também por tratar-se de uma mistura de diastereoisômeros. Todos os sinais são duplicados nos espectros de ^1H e ^{13}C , referentes a cada um dos diastereoisômeros *syn* e *anti* (não assinalados). No espectro de RMN de ^1H existem quatro singletos em 1,44 ppm, 1,47 ppm, 2,36 ppm e 2,37 ppm (Figura 12). Os dois primeiros referem-se à metila CH_3^{A} , visto que a metila α -carbonílica CH_3^{B} deve encontrar-se em campo mais baixo pelo efeito de desblindagem da carbonila. Os sinais em 4,48 e 4,61 ppm, 5,87 e 6,01 ppm, correspondem respectivamente ao hidrogênio H^{C} e, em campo mais baixo, o sinal dobrado referente ao hidrogênio H^{D} . A integração dos sinais mostra que a proporção *syn:anti* é de aproximadamente 1:1.

O espectro de RMN de ^{13}C confirma a estrutura do composto **3** (Figura 13). Note-se a duplicidade dos sinais e os deslocamentos químicos dos dois carbonos ligados aos átomos de cloro (76,7; 76,9; 78,4 e 78,5 ppm) parcialmente sobrepostos ao sinal do CDCl_3 .

A análise estrutural realizada acima é completamente consistente com as estruturas dos compostos. Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , dados de espectrometria de massas, pontos de fusão e análises complementares são detalhados na Parte Experimental (seção 4.3).

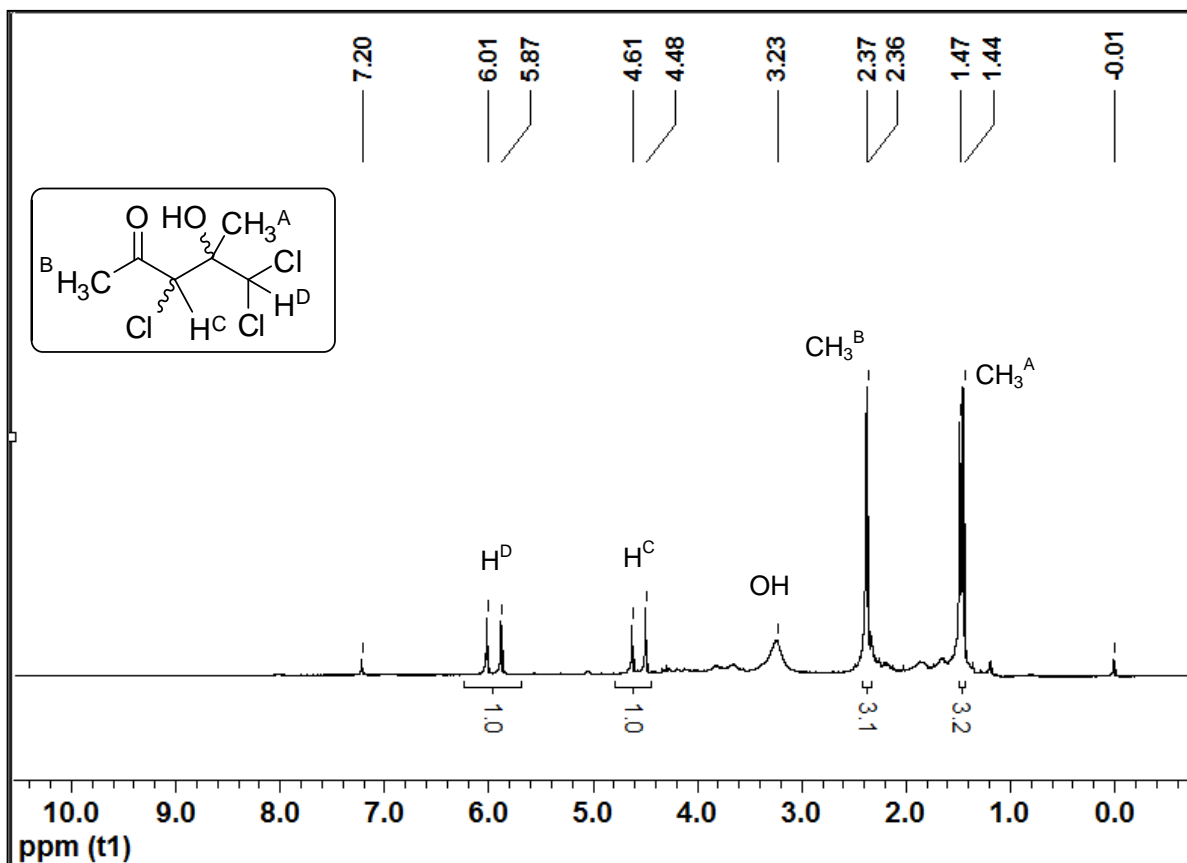


Figura 12. Espectro de RMN de 1H do composto 3 em $CDCl_3$ a 200 MHz.

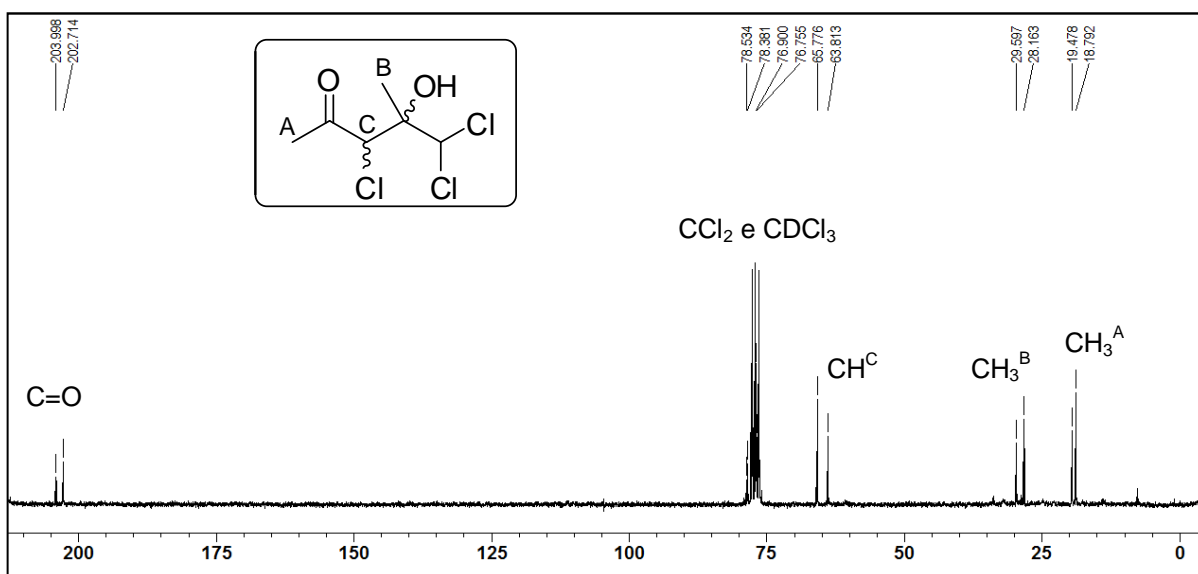


Figura 13. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 3 em $CDCl_3$ a 50 MHz.

3.3 Acoplamento aldólico entre α,α -dicloroacetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I): síntese de α -cloro- β -hidróxi-cetonas

Reações de acoplamento aldólico 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 de reação, a geometria do enolato, os substituintes ligados ao enolato e ao aldeído e o metal envolvido.⁴⁵

Ao isolar o produto 3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona **3**, da reação entre α,α -dicloroacetona e InBr, vislumbramos a possibilidade concreta de efetuar o acoplamento aldólico do enolato de índio **1** com outros compostos carbonílicos, no caso aldeídos.

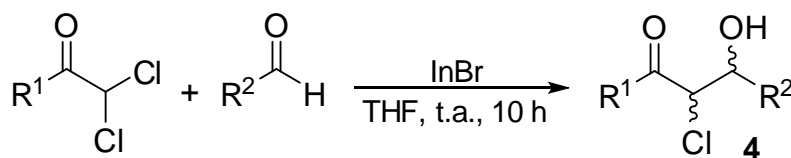
De fato, aldeídos são transformados em derivados de α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** pela ação de enolatos de índio **1** obtidos de α,α -dicloroacetonas. A reação pode ser conduzida, alternativamente, em THF anidro ou THF/H₂O. Os produtos **4** são isolados como uma mistura de um par de diastereoisômeros. Rendimentos de reações e proporção relativa entre os diastereoisômeros dependem da presença de água no meio de reação, o que será discutido posteriormente.

Iniciamos examinando a reação entre quantidades equimolares de benzaldeído, α,α -dicloroacetofenona e InBr, em THF anidro a temperatura ambiente. A reação produziu 1,3-difenil-2-cloro-3-hidróxi-1-propanona **4a** em 27% de rendimento (Tabela 3, linha 1). O rendimento aumentou consideravelmente (de 27% para 56%) ao efetuar a reação na presença de quantidade equimolar de água. Ao utilizar quantidades maiores de água observou-se a precipitação de índio metálico, indicando que a reação de desproporcionamento do haleto de índio(I) era favorecida (Equação 1, seção 1.4). O melhor rendimento (73%) foi obtido na proporção molar de 2:1:1,2:1 do benzaldeído, α,α -dicloroacetona, InBr e H₂O, respectivamente.

⁴⁵ a) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, 214, 395; b) Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8032.

A Tabela 3 mostra os resultados da reação de acoplamento aldólico, promovido por InBr, entre α,α -diclorocetonas e vários aldeídos, em diferentes estequiometrias.

Tabela 3. Acoplamento aldólico entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I): síntese de α -cloro- β -hidróxi-cetonas.



Linha	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%)	<i>syn:anti</i> ^a
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	4a	27, ^b 56, ^c 73 ^d	2:3, ^b 9:2, ^c 5:2 ^d
2	C ₆ H ₅	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	4b	79 ^c	2:1
3	C ₆ H ₅	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	4c	71 ^c	4:1
4	C ₆ H ₅	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	4d	84 ^c	1:1
5	C ₆ H ₅	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	-	^b	-
6	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	4e	45, ^c 71 ^d	3:1, ^c 7:2 ^d
7	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	4f	32, ^b 40, ^c 58 ^d	2:3, ^b 2:1, ^c 3:2 ^d
8	C ₆ H ₅	<i>p</i> -HO-C ₆ H ₄	-	^b	-
9	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	4g	57 ^d	3:1
10	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	4h	53 ^d	7:2
11	C ₆ H ₅	<i>E</i> -C ₆ H ₅ CH=CH	4i	33, ^c 49 ^d	1:1, ^c 3:2 ^d
12	CH ₃	C ₆ H ₅	4j	70 ^d	3:2
13	CH ₃	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	4k	25, ^b 52, ^c 77 ^e	5:6, ^b 3:2, ^c 3:2 ^d
14	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	4l	48 ^e	1:1
15	CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	4m	48 ^e	1:1

^a Relação *syn:anti* determinada pelo espectro de RMN de ¹H da mistura de diastereoisômeros.

^b Meio anidro, proporção molar α,α -diclorocetona:aldeído:InBr = 1:1:1;

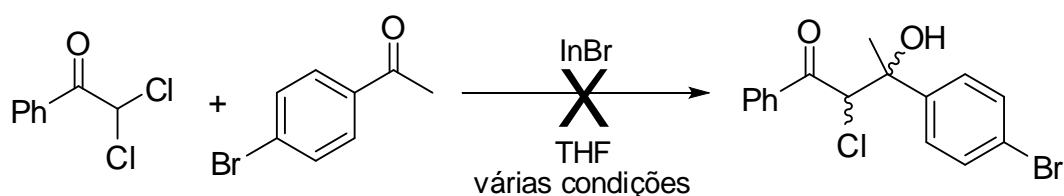
^c Proporção molar α,α -diclorocetona:aldeído:InBr:H₂O = 1:1:1:1;

^d Proporção molar α,α -diclorocetona:aldeído:InBr:H₂O = 1:2:1,2:1;

^e Proporção molar α,α -diclorocetona:aldeído:InBr:H₂O = 1:2:2:1.

Aldeídos aromáticos, principalmente aqueles contendo grupos retiradores de elétrons (linhas 2-4 e 13), produziram os melhores rendimentos. A reação não funcionou com *p*-nitro-benzaldeído e *p*-hidróxi-benzaldeído (linhas 5 e 8) pelas mesmas razões já discutidas na seção 3.2. A efetividade da reação é muito similar para α,α -diclorocetonas aromáticas e alifáticas, sendo que as primeiras produzem rendimentos levemente superiores.

O enolato de índio **1** não reage com outros compostos carbonílicos menos eletrofílicos. Não observou-se qualquer sinal de acoplamento aldólico em experimentos com *p*-bromoacetofenona (Esquema 32), o que demonstra que o enolato de índio **1** possui um caráter nucleofílico moderado.



Esquema 32. Tentativa de acoplamento entre o enolato de índio **1** e *p*-bromoacetofenona.

Uma observação experimental relevante é o fato de que reações em meio anidro produzem rendimentos menores (25 - 32%) com leve predominância do diastereoisômero *anti* (*syn:anti* < 2:3). Ao passo que aquelas efetuadas numa mistura THF/H₂O produzem rendimentos entre 48 a 84% e com razão *syn:anti* variando de 1:1 até 9:2 (comparação entre THF anidro e THF/H₂O nas linhas 1, 7 e 13, Tabela 4). Esses resultados podem ser explicados pela existência de um equilíbrio retro-aldol dominante em meio anidro, assunto que será tratado na descrição mecanística da reação (seção 3.3.2).

A estereoquímica relativa dos produtos **4** foi determinada com base em espectroscopia de RMN e confirmada por difração de raios X em monocristal. Os diastereoisômeros (*syn+anti*)-3-(*o*-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenil-1-propanona **4d** foram separados por coluna cromatográfica. Os espectros de RMN de ¹H dos dois estereoisômeros mostram o par de dubletos característicos de um sistema AX para os prótons ligados aos centros estereogênicos nas posições α - e β -carbonílicas [*syn*= δ ppm (CDCl₃): 5,53 (d, *J* = 1,8 Hz); 5,73 (singleto largo) (Figura 14); *anti*= δ ppm (CDCl₃): 5,43 (d, *J* = 6,3 Hz); 5,63 (d, *J* = 6,3 Hz) (Figura 15)]. Monocristais do diastereoisômero com *J* = 1,8 Hz foram obtidos de uma mistura

hexano/diclorometano e a estrutura deste composto foi determinada por difração de raios X. Esta análise comprovou a estrutura de *syn*-3-(*o*-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenil-1-propanona (*syn*-**4d**, Figura 16). Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada de *syn*-**4d** encontram-se na Tabela 9 (seção 4.9). Evidentemente, a estereoquímica de todos os demais pares de diastereoisômeros foi assinalada com base nestes resultados.

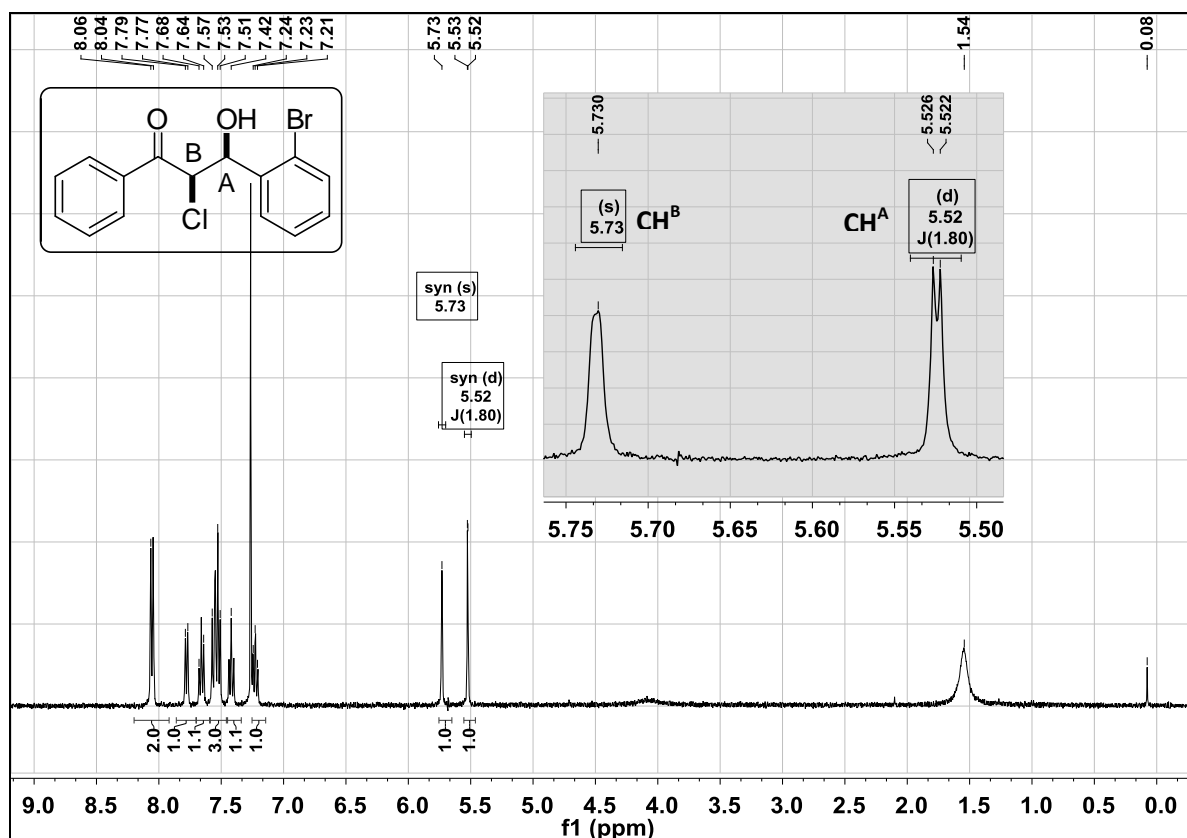


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H do composto *syn*-**4d** em CDCl₃ a 400 MHz.

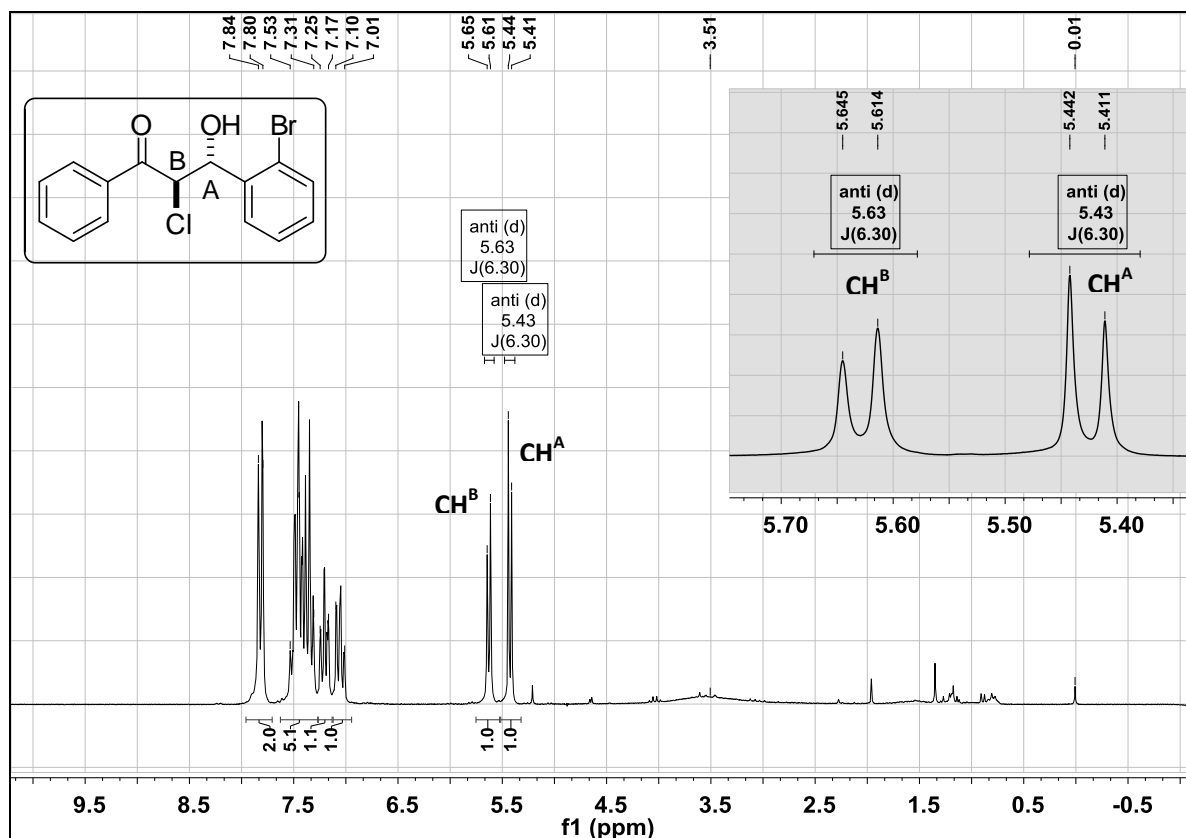


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H do composto *anti-4d* em CDCl_3 a 200 MHz.

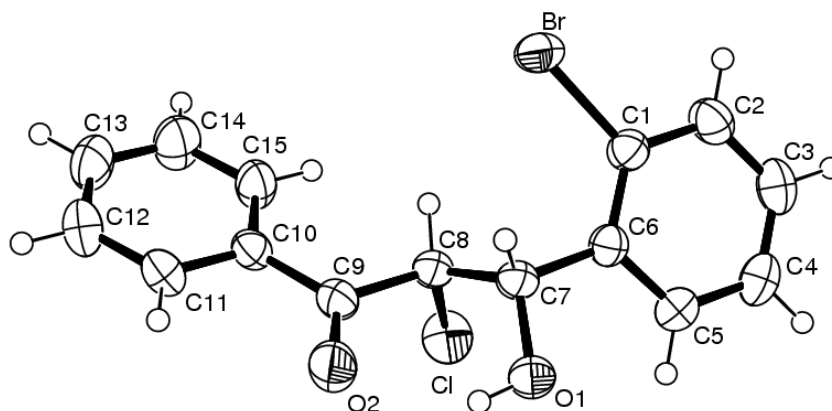


Figura 16. Estrutura molecular de *syn-3-(o-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenil-1-propanona (syn-4d)*.

Todos os derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** foram isolados por coluna cromatográfica como uma mistura de diastereoisômeros (exceto **4d**). Os dados de RMN correspondem à fração principal contendo a mistura dos diastereoisômeros *syn+anti-4*. Porém, a razão diastereoisomérica descrita na Tabela 4 foi determinada pela soma de todas as frações contendo os diastereoisômeros. Não foi possível analisar os derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** por espectrometria de massas. Os

cromatogramas e espectros de massas revelaram a decomposição para os correspondentes aldeídos e α -clorocetonas (reação retro-aldol).

Ainda, como exemplo, serão apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura de diastereoisômeros do composto (*syn+anti*)-3-(*p*-clorofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenilpropanona (**4b**). No espectro de RMN de ^1H , os sinais mais relevantes são os referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos assimétricos, que se apresentam na forma de quatro dubletos (dois dubletos de cada diastereoisômero) com deslocamentos químicos entre 4,5 e 5,5 ppm (sinais expandidos na Figura 17). A constante de acoplamento de valor mais baixo refere-se ao diastereoisômero *syn*, conforme a assinalação feita com base no composto **4d**. Os hidrogênios α -carbonílicos encontram-se ligeiramente deslocados para campo mais baixo em 5,26 ppm ($J = 5,1$ Hz, *syn*) e 5,16 ppm ($J = 8,4$ Hz, *anti*). Os hidrogênios β -carbonílicos apresentam deslocamento químico de 5,10 ppm ($J = 5,1$ Hz, *syn*) e 4,98 ppm ($J = 8,4$ Hz, *anti*). A comparação da integração dos sinais referentes a cada um dos diastereoisômeros permite calcular a proporção de cada um deles na mistura analisada e, no caso do espectro da Figura 17, existe uma proporção *syn:anti* de 3:2. O hidrogênio da hidroxila apresentou um sinal bastante alargado centralizado em 3,46 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C confirma a estrutura de **4b**. O mais relevante é a constatação de que todos os sinais estão duplicados devido à mistura diastereoisomérica. Os sinais referentes aos carbonos carbonílicos de cada um dos diastereoisômeros, em 194,26 e 194,10 ppm, foram expandidos no espectro da Figura 18.

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C e análises complementares dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas (**4a-m**) estão listados na Parte Experimental (seção 4.4).

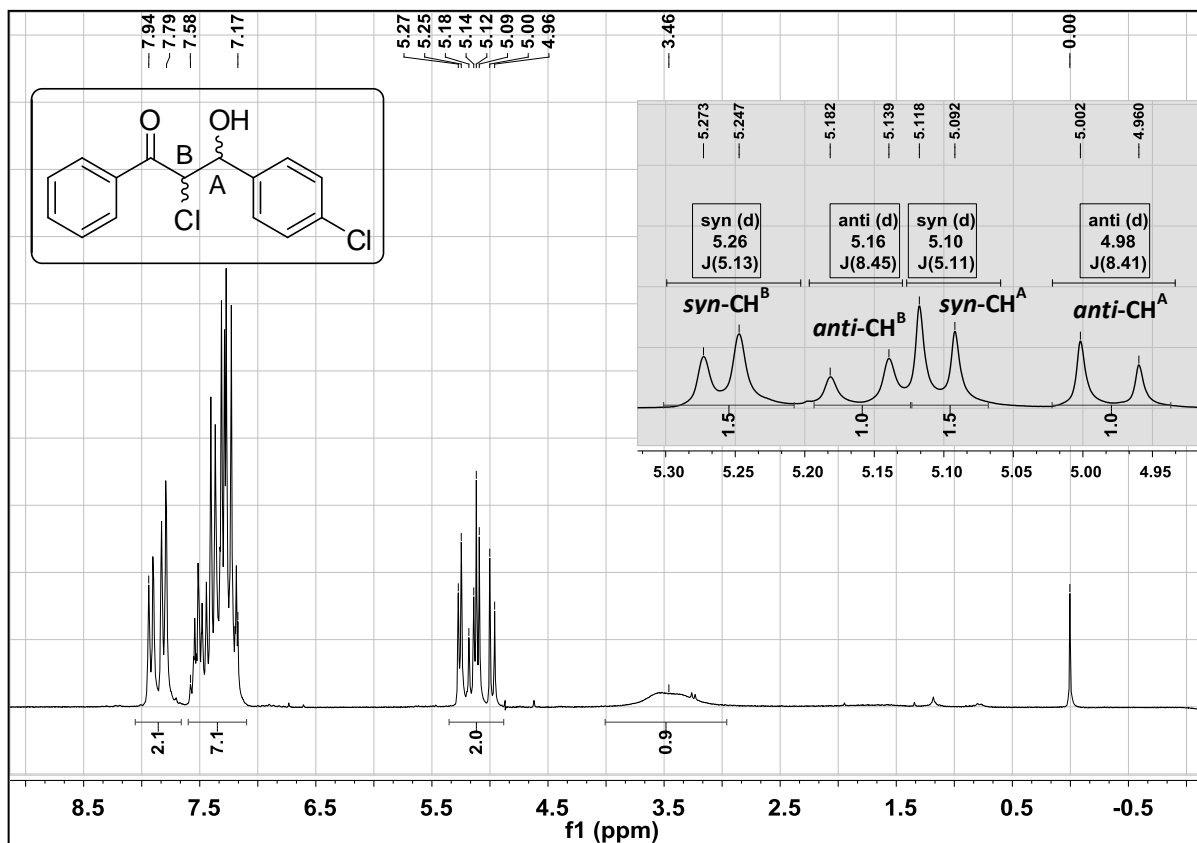


Figura 17. Espectro de RMN de ¹H do composto 4b (*syn+anti*) em CDCl₃ a 200 MHz.

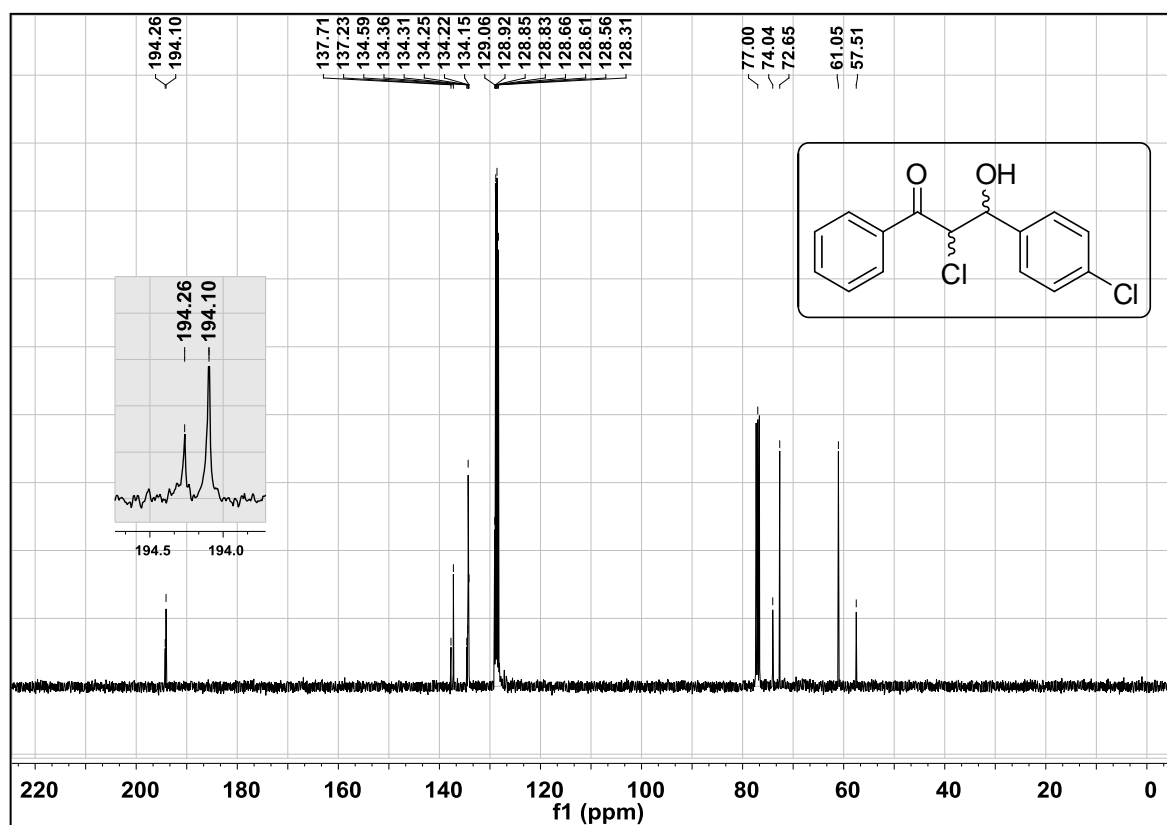


Figura 18. Espectro de RMN de ¹³C do composto 4b (*syn+anti*) em CDCl₃ a 100 MHz.

3.3.1 Síntese de epóxi-cetonas derivadas dos produtos 4

Alguns dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** foram testados em reações de epoxidação. Independentemente, *syn* e *anti*-3-(*o*-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenil-1-propanona **4d** foram tratados com um excesso de 3 equivalentes molares de trietilamina em metanol por 20 horas a temperatura ambiente. Este procedimento produziu *trans*-2-benzoil-3-(*o*-bromofenil)-oxirana **5** em ambos os casos (81% a partir do isômero *syn* e 88% a partir do isômero *anti*). Subprodutos destas reações foram α -cloroacetofenona e *o*-bromobenzaldeído (< 20%). A generalidade deste processo foi verificada em outros dois casos e, sem exceção, foi sempre isolado apenas um único isômero do epóxido: o diastereoisômero *trans* (Tabela 4).

Tabela 4. Epoxidação dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas (**4b, d, e**).

Linha	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	5b	80
2	C ₆ H ₅	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	5d	81, ^a 88 ^b
3	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	5e	60

^a Partindo do diastereoisômero *syn*-**4d**;

^b Partindo do diastereoisômero *anti*-**4d**.

A assinalação da estereoquímica *trans* destas oxiranas foi baseada no espectro de RMN de ¹H do produto **5d**, o qual mostra o par de dubletos característicos para os prótons ligados ao anel epóxido [δ ppm (CDCl₃): 4,08 (d, $J = 1,9$ Hz); 4,27 (d, $J = 1,9$ Hz)] (Figura 19), e a estrutura de *trans*-2-benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana ainda foi confirmada através de difração de raios X em monocristal (Figura 20). Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada de **5d** encontram-se na Tabela 10 (seção 4.9).

Os dados de RMN de ¹H e ¹³C e análises complementares das epóxi-cetonas (**5b, d, e**) estão listados na Parte Experimental (seção 4.5).

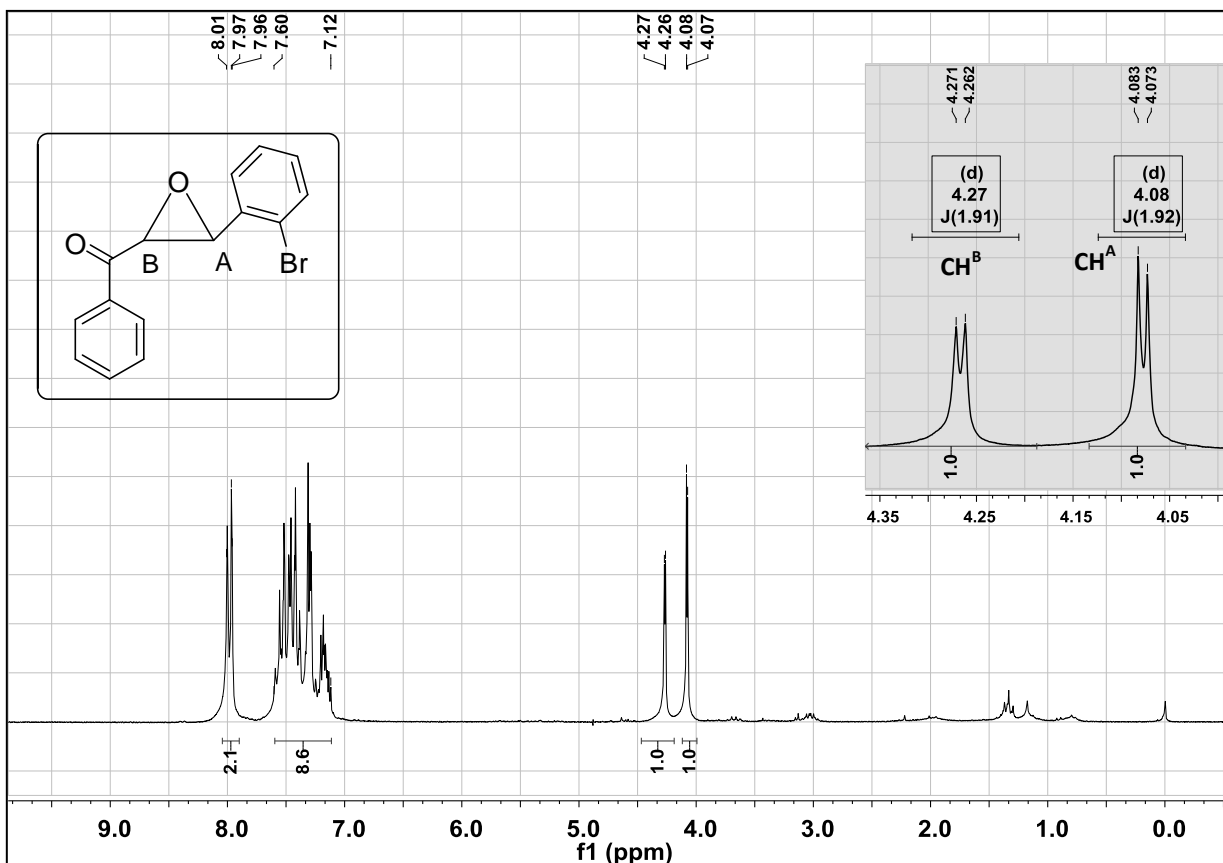


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H do composto **5d** em CDCl_3 a 200 MHz.

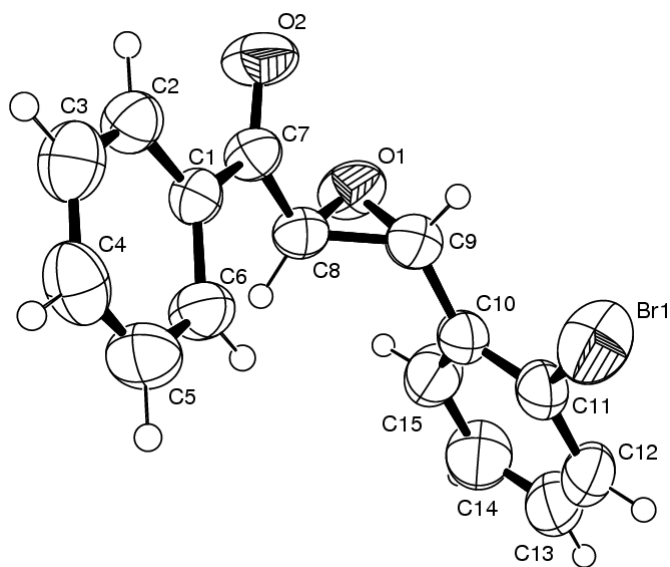


Figura 20. Estrutura molecular de *trans*-2-benzoil-3-(*o*-bromofenil)-oxirana (**5d**).

3.3.2 Estudo do mecanismo das reações de acoplamento aldólico e epoxidação

Certamente, um aspecto muito importante da síntese de moléculas orgânicas contendo centros estereogênicos é o controle estereoquímico. 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.

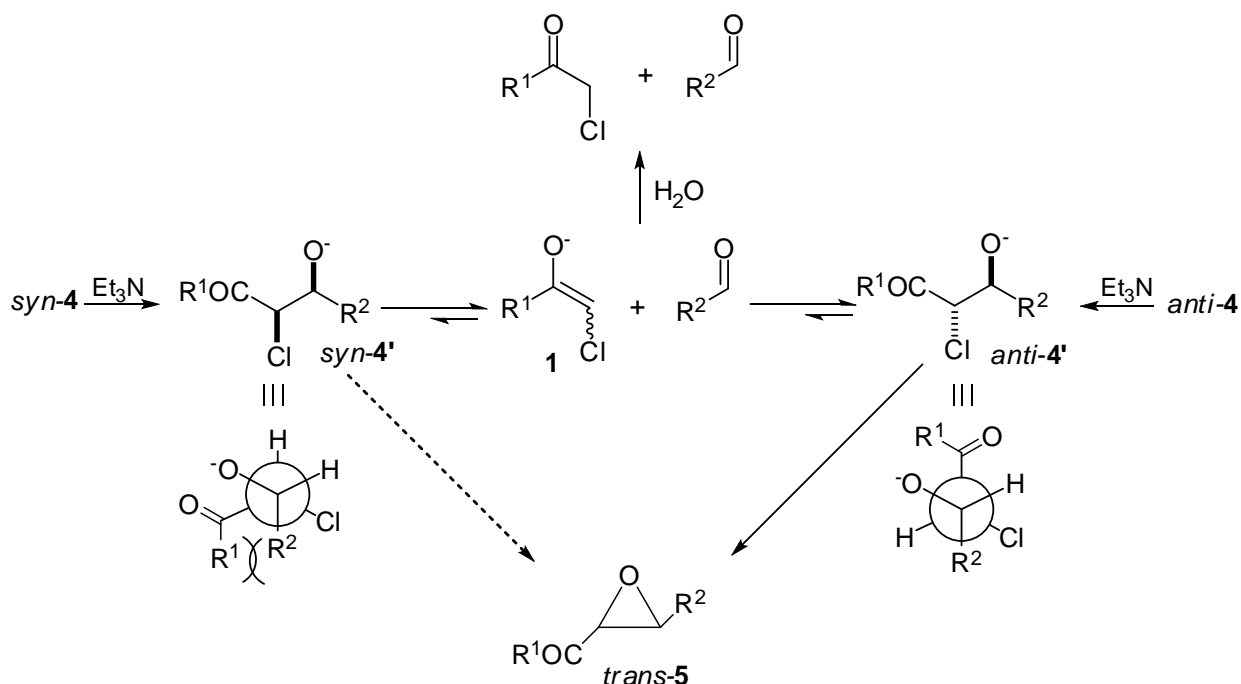
Nas reações estereosseletivas o mecanismo oferece alternativas para que a reação possa proceder ou pelo caminho mais favorável (controle cinético) ou pelo caminho que leve ao estereoisômero mais estável como produto majoritário (controle termodinâmico). Assim, o resultado estereoquímico é determinado 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.⁴⁶

Estudamos a importância da geometria dos enolatos para a diastereosseletividade da reação de acoplamento aldólico para formação dos derivados **4** e a sua conversão às respectivas *trans*-oxiranas **5**.

As reações de fechamento de anel de derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas **4** para a obtenção das correspondentes epóxi-cetonas **5** devem ocorrer segundo um mecanismo de reação S_N2 e, portanto, é necessária 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 alcóxido *syn*-**4'** é convertido em seu isômero *anti*-**4'** através de um processo de reação retro-aldol⁴⁷ (Esquema 33). Esta interpretação inclusive justifica os subprodutos isolados.

⁴⁶ Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. Wiley: New York, **1994**, cap. 12.

⁴⁷ Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.



Esquema 33. Mecanismo da reação de fechamento de anel de compostos **4** para a obtenção da correspondente epóxi-cetona **5**.

Evidência adicional para o equilíbrio proposto foi obtida de um experimento com *syn-3-(o-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenilpropanona* forçando uma situação em que a reação de epoxidação não se completasse integralmente. Este composto (1 mmol) 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) (Figuras 21 e 22). As seguintes substâncias constituíam a mistura: 2-bromobenzaldeído, α -cloroacetofenona, *syn-3-(o-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenilpropanona*, *anti-3-(o-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenilpropanona*, *trans-2-benzoil-3-(o-bromofenil)-oxirana* e Et_3NHCl . A mesma mistura de produtos foi detectada de um experimento análogo com o diastereoisômero *anti-3-(o-bromofenil)-2-cloro-3-hidróxi-1-fenilpropanona*.

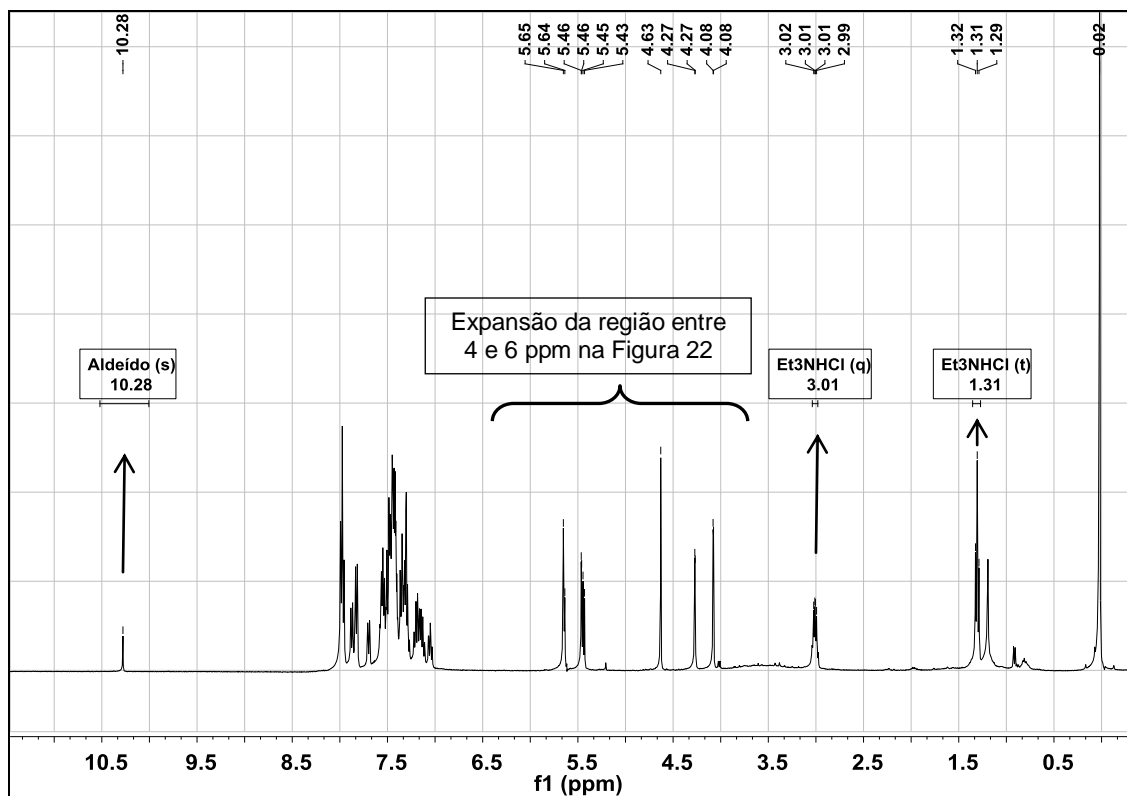


Figura 21. Espectro de RMN de ¹H da mistura reacional para verificação do equilíbrio retro-aldol em CDCl₃ a 400 MHz.

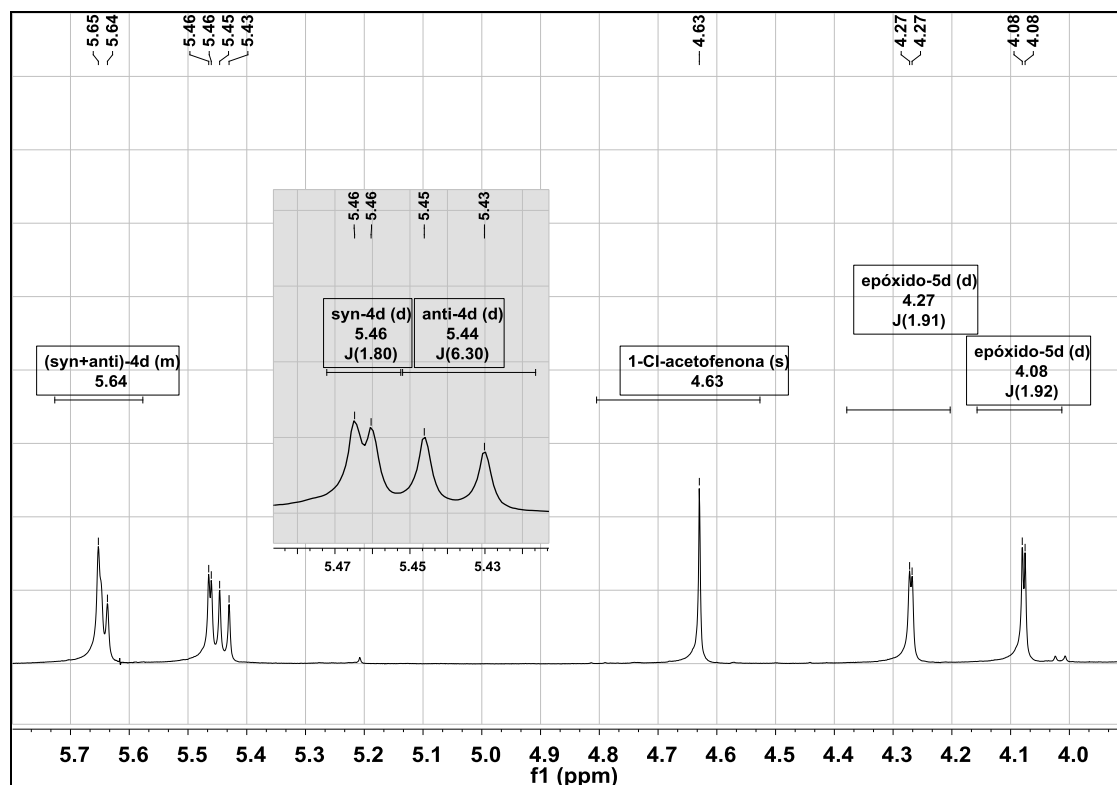
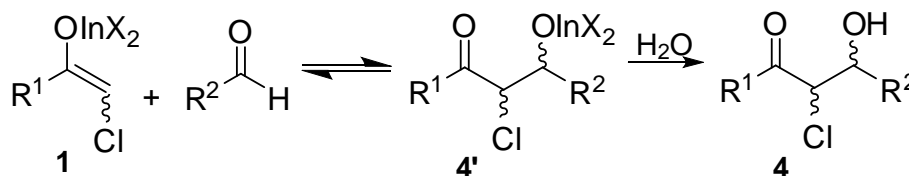


Figura 22. Expansão da região entre 4,0 e 6,0 ppm do espectro de RMN de ¹H da mistura reacional para verificação do equilíbrio retro-aldol.

Esse equilíbrio que interconverte os isômeros *syn* e *anti* dos alcóxidos **4'** é responsável pela estereosseletividade verificada nas reações de condensação e fechamento de anel do tipo Darzens que levam às epóxi-cetonas **5** e ainda permite chegar a algumas conclusões sobre as reações de acoplamento de α,α -diclorocetonas com aldeídos mediadas por brometo de índio(I).

A efetividade do processo depende do deslocamento do equilíbrio para a formação dos alcóxidos de índio **4'**. Por esta razão, ao realizar a reação em meio aquoso obtém-se rendimentos muito superiores aos obtidos em meio anidro (Esquema 34).

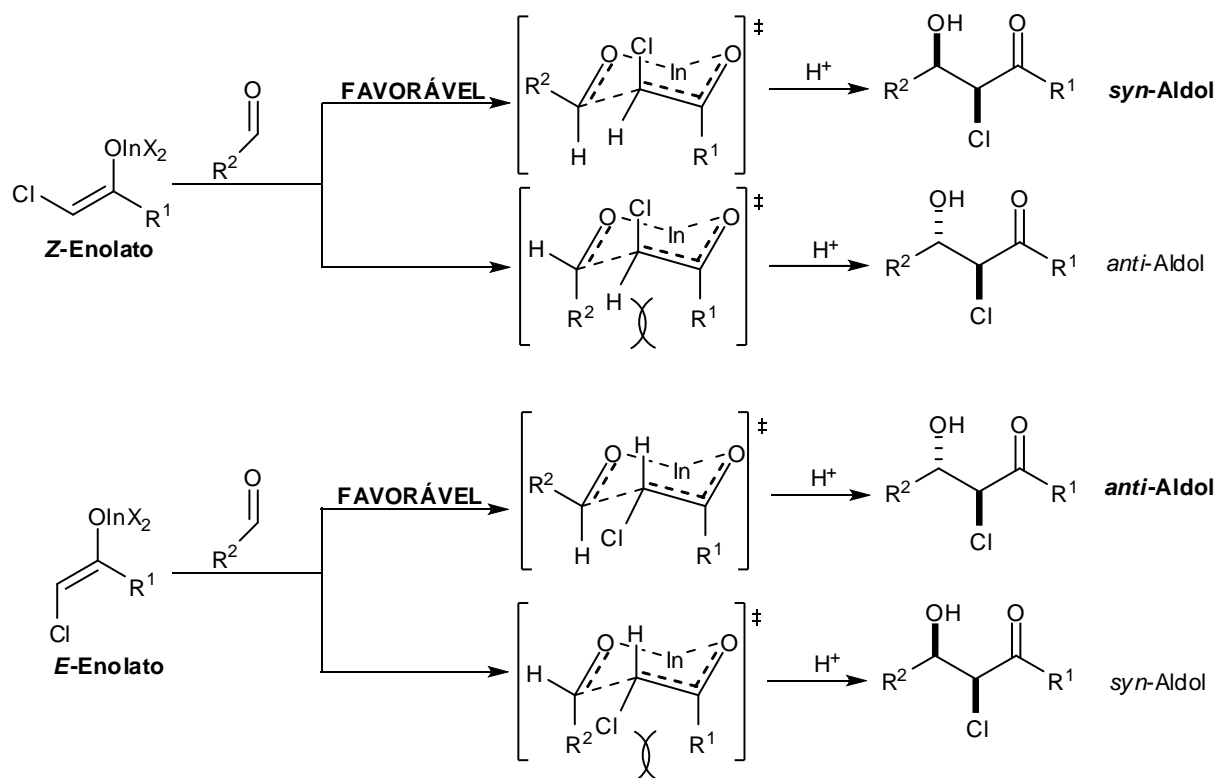


Esquema 34. Equilíbrio no acoplamento aldólico: formação do alcóxido de índio **4'**.

A compreensão da estereosseletividade da reação de acoplamento 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 proposto por Zimmerman e Traxler.⁴⁸ O modelo de Zimmerman-Traxler assume que a nova ligação carbono-carbono é parcialmente formada gerando um estado de transição cíclico de seis membros em conformação cadeira, onde os dois átomos de oxigênio 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 reação aldólica (Esquema 35).^{45,46}

⁴⁸ Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.

* 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.



Esquema 35. Estados de transição de Zimmerman-Traxler para reações aldólicas.

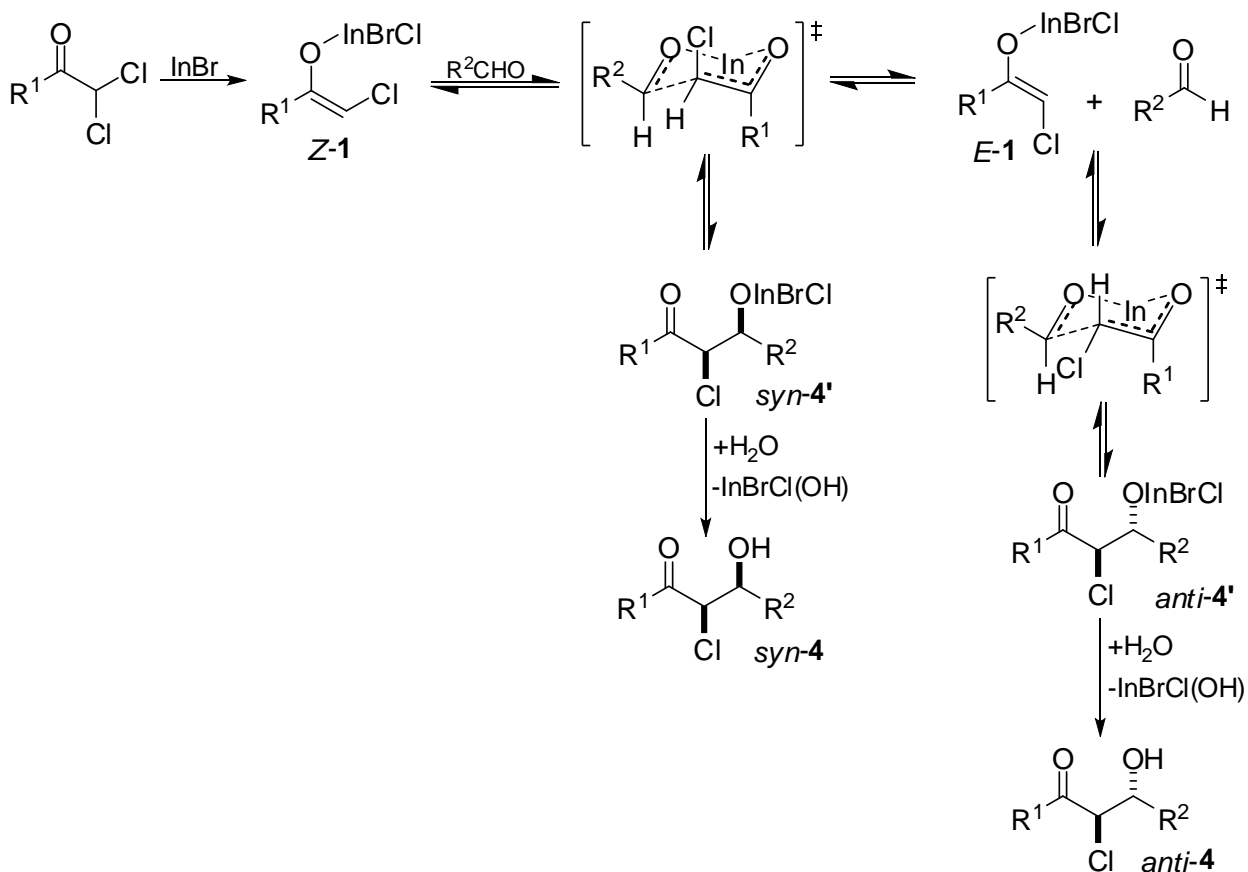
Considerando que as interações estéricas 1,3-diaxiais entre os substituintes R^1 e R^2 são dominantes, principalmente quando o enolato possuir substituintes R^1 volumosos, o modelo prevê que a formação do aldol *syn* é energeticamente favorável quando o enolato tem geometria *Z*, enquanto o aldol *anti* será produzido preferencialmente a partir do enolato *E*. Este modelo é muito utilizado e faz previsões sensatas na maioria dos casos.^{45,46}

Sabendo que as reações de acoplamento de α,α -diclorocetonas com aldeídos em meio aquoso produzem, predominantemente, o diastereoisômero *syn* do produto α -cloro- β -hidróxi-cetona **4**, enquanto em meio anidro, sob condições de reversibilidade da reação, o isômero majoritário é o *anti*, é sensato concluir que o enolato de geometria *Z* é o isômero mais abundante em reações controladas por fatores cinéticos, enquanto o de geometria *E* é o mais importante sob condições termodinâmicas.

A soma dos dados discutidos acima permite propor o mecanismo de reação representado no Esquema 36, onde o enolato de índio **1** de estereoquímica *Z* é gerado preferencialmente sob condições cinéticas. O acoplamento com o eletrófilo carbonílico gera o aldolato de índio *syn*-**4'** que, em meio aquoso, responde pela

produção preferencial dos compostos *syn*- α -cloro- β -hidróxi-cetonas (*syn*-**4**). Em condições anidras, a reação retro-aldol relacionando os enolatos **1** e o alcóxido *syn*-**4'** é operante produzindo, então, o enolato termodinamicamente mais estável *E*-**1**, que responde pela formação estereosseletiva dos produtos *anti*-**4**.

Inoue e colaboradores relataram observações similares às nossas em reações de redução de cetonas α,β -insaturadas com um hidreto de índio, gerado *in situ*, seguidas de acoplamento aldólico com aldeídos, onde o enolato de índio com geometria *Z* é preferencialmente formado em meio aquoso e o de geometria *E* em meio anidro.²⁴



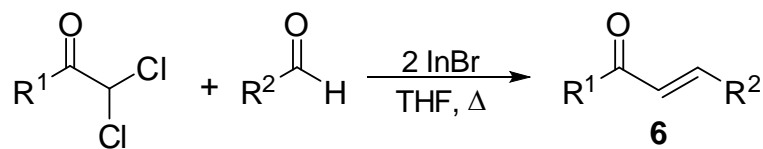
Esquema 36. Mecanismo do acoplamento tipo-aldol entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovido por brometo de índio(I).

3.4 Síntese de cetonas (*E*)- α,β -insaturadas por reações sequenciais de acoplamento aldólico e eliminação promovidas por brometo de índio(I)

α,α -Diclorocetonas e aldeídos reagem, sob refluxo, em THF, na presença de dois equivalentes molares de InBr, formando estereosseletivamente cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6** (Tabela 5).

A estereoquímica dos produtos **6a-k** foi determinada por espectroscopia de RMN de ^1H (seção 3.4.2). Os valores das constantes de acoplamento na faixa de $15,7 \pm 0,6$ Hz relacionando os dois hidrogênios olefínicos caracterizam a produção exclusiva dos isômeros (*E*).

Tabela 5. Reação de acoplamento aldólico seguido de eliminação entre α,α -diclorocetonas e aldeídos promovida por InBr: síntese de cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6**.



Linha	R ¹	R ²	Produto	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	6a	77
2	C ₆ H ₅	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	6b	78
3	C ₆ H ₅	<i>p</i> -Br-C ₆ H ₄	6c	66
4	C ₆ H ₅	<i>o</i> -Br-C ₆ H ₄	6d	64
5	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	6e	56
6	C ₆ H ₅	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	6f	55
7	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₃ H ₇	6g	60
8	C ₆ H ₅	<i>i</i> -C ₃ H ₇	6h	57
9	C ₆ H ₅	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	6i	62
10	CH ₃	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	6j	33
11	CH ₃	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	6k	32
12	CH ₃	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	-	traços

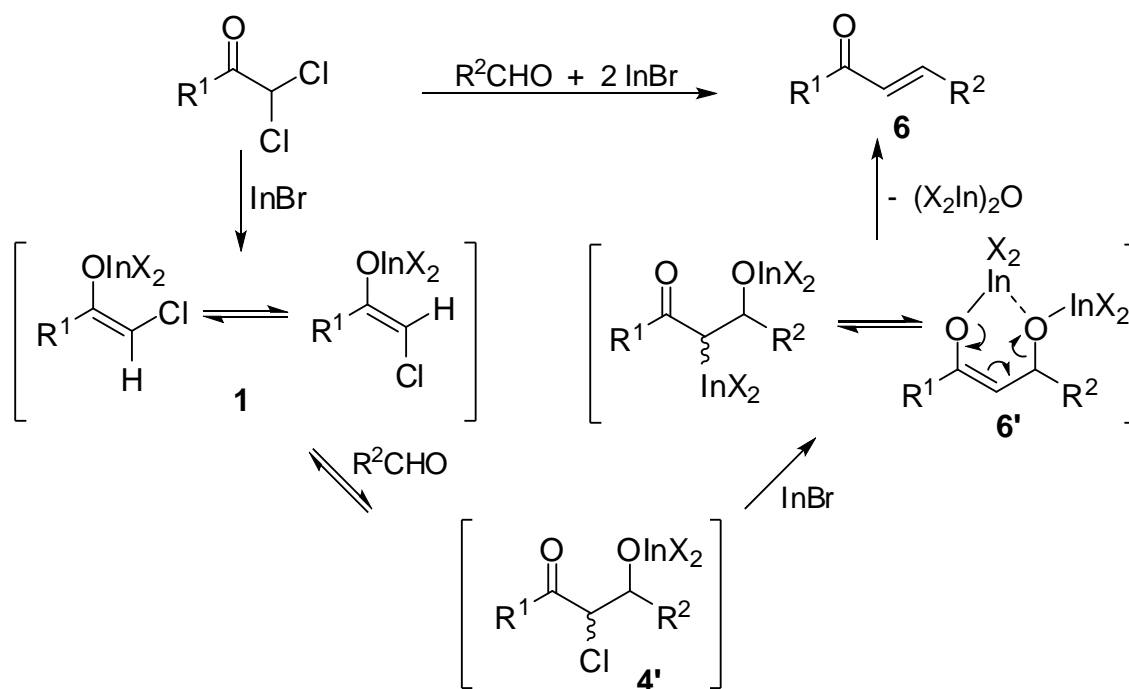
A eficiência da reação é dependente da natureza dos grupos R¹ e R². Os produtos derivados da α,α -dicloroacetofenona (**6a-i**, linhas 1-9, Tabela 5) foram obtidos em rendimentos de razoáveis a bons. Por outro lado, os produtos derivados da α,α -dicloroacetona foram obtidos em baixos rendimentos e apenas nas reações com aldeídos aromáticos (**2j-k**, linhas 10 e 11); na reação com *n*-decanaldeído foram observados apenas traços do produto (linha 12). Cabe ressaltar que das reações ineficientes foram isolados o aldeído de partida e a correspondente α -clorocetona. Parece que a efetividade das reações está associada à estabilidade termodinâmica dos produtos 1,3-diarílicos.

A comparação com dois outros métodos sequenciais para transformar α,α -diclorocetonas e aldeídos em cetonas α,β -insaturadas promovidos por Sml₂ ou CrCl₂ leva às seguintes observações: a reação promovida por CrCl₂ necessita de um excesso de 6 equivalentes deste reagente, e a promovida por Sml₂ apresenta limitações para uma série de aldeídos.⁴⁹ Embora os rendimentos sejam menores, o nosso método não requer excesso do InBr e a sua generalidade é similar a do processo promovido por CrCl₂.

3.4.1 Mecanismo da reação

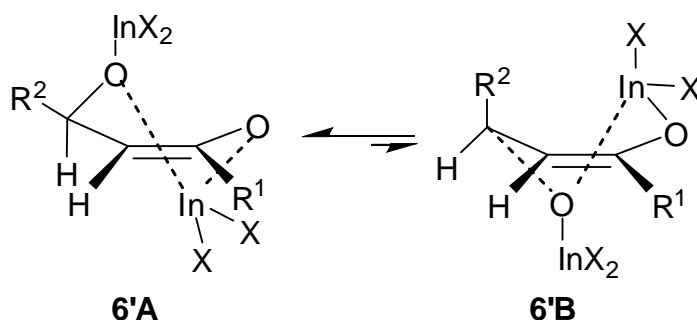
Caracterizado o acoplamento de quantidades equivalentes do enolato de índio **1** e aldeídos conforme discutido anteriormente, propomos que o mecanismo desta reação seja parte de um processo de duas reações sequenciais. A primeira reação é o acoplamento aldólico entre o aldeído e o enolato de índio **1** gerando o alcóxido de índio **4'**. O segundo equivalente molar de InBr insere-se oxidativamente na ligação carbono-cloro de **4'** produzindo o intermediário dimetálico **6'**, que através de um processo de extrusão do oxigênio do aldeído leva à formação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6** (Esquema 37).

⁴⁹ Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837.



Esquema 37. Mecanismo de formação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6**.

O aspecto estereoquímico relevante no presente processo é que embora o alcóxido de índio **4'** exista em duas formas diastereoisoméricas, a cetona (*E*)- α,β -insaturada **6** é obtida com rigorosa estereosseletividade. Isto pode ser compreendido considerando-se o estado de transição cíclico de seis membros em cadeira **6'**, mostrado no Esquema 38. A conformação **6'A**, com o substituinte R^2 em posição equatorial em relação a R^1 , minimizando as interações repulsivas, é mais estável e determina a formação exclusiva das cetonas α,β -insaturadas de estereoquímica *E*. Um intermediário análogo foi proposto na literatura por Concellón e colaboradores ao estudarem processos similares promovidos por SmI_2 ou CrCl_2 .^{49,50}



Esquema 38. Estado de transição da reação de formação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas **6**.

⁵⁰ Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111.

3.4.2 Caracterização

As estruturas dos produtos obtidos foram determinadas por espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C) e por espectrometria de massas em espectrômetros de baixa resolução acoplados a cromatógrafos a gás (GC-MS).

As informações mais relevantes são os valores das constantes de acoplamento relacionando os hidrogênios olefínicos na faixa de $15,7\pm 0,6$ Hz, obtidas dos espectros de RMN de ^1H , que caracterizam a produção exclusiva dos isômeros (*E*).⁵¹ Como exemplo, são apresentados os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do composto (*E*)-1-fenil-2-hexen-1-ona **6g** (Figuras 24 e 25). Para este composto, os hidrogênios olefínicos se apresentam na forma de dois dubletos de tripletos (acoplamento entre eles e com o grupo CH_2 vizinho) em 6,95 ppm ($J = 15,4$ e 6,8 Hz) e 6,78 ppm ($J = 15,4$ e 1,0 Hz). O grupo CH_2^{B} se apresenta no espectro na forma de um sexteto porque as constantes de acoplamento com os hidrogênios dos grupos CH_3 e CH_2^{C} são muito próximas, de modo que não ocorre o desdobramento do sinal para um quarteto de tripletos, o qual seria teoricamente esperado. Similarmente, as constantes de acoplamento de CH_2^{C} com H^{B} e com os hidrogênios dos grupos CH_2^{B} são muito próximas, de forma que CH_2^{C} gera um quarteto de dubletos no espectro. O espectro de RMN de ^{13}C confirma a estrutura.

⁵¹ Silverstein, R.M.; Webster, F.X.; Kiemle, D. J.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7ª edição, tradução de Ricardo Bicca Alencastro, Ed. LTC: Rio de Janeiro, **2007**.

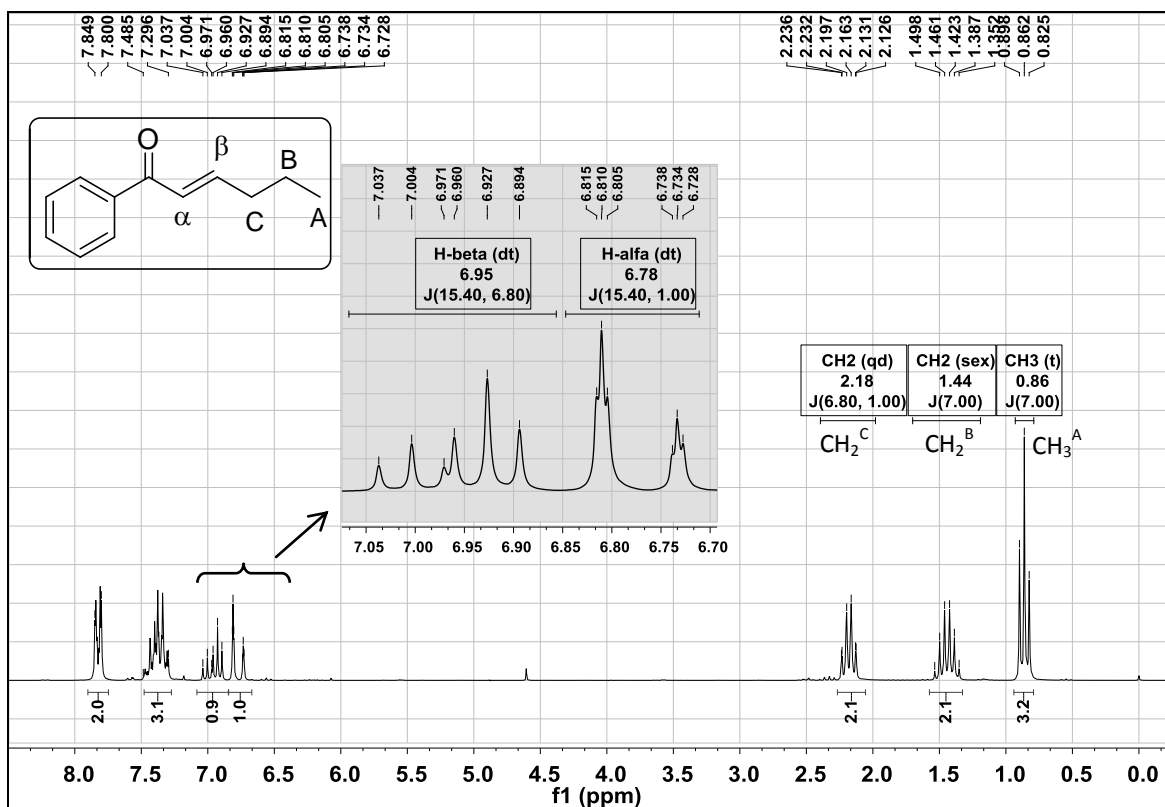


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H do composto **6g** em CDCl_3 a 200 MHz.

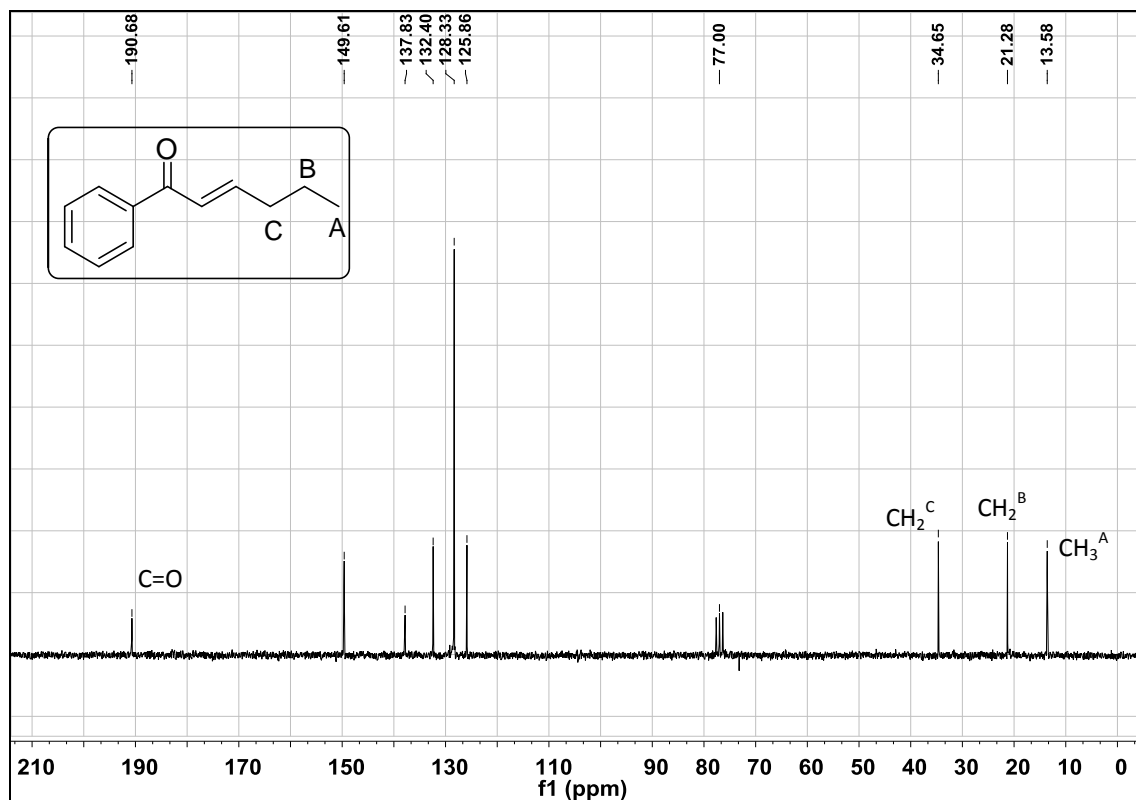


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6g** em CDCl_3 a 50 MHz.

A espectrometria de massas do composto **6g** revela o íon molecular $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}]^{+}$ em $m/z= 174$ (100%) e os seguintes fragmentos principais: $[\text{PhCOCH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2]^{+}$ em $m/z= 159$, $[\text{PhCOCH}=\text{CHCH}_2]^{+}$ em $m/z= 145$, $[\text{PhCOCH}=\text{CH}]^{+}$ em $m/z= 131$, $[\text{PhCO}]^{+}$ em $m/z= 105$ e $[\text{C}_6\text{H}_5]^{+}$ em $m/z= 77$ (Figura 26). Para todos os casos, a espectrometria de massas confirmou a estrutura dos compostos e apresentou um padrão similar de fragmentação, conforme a estrutura de cada composto.

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , de espectrometria de massas, pontos de fusão e análises complementares das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas (**6a-k**) são detalhados na Parte Experimental (seção 4.6).

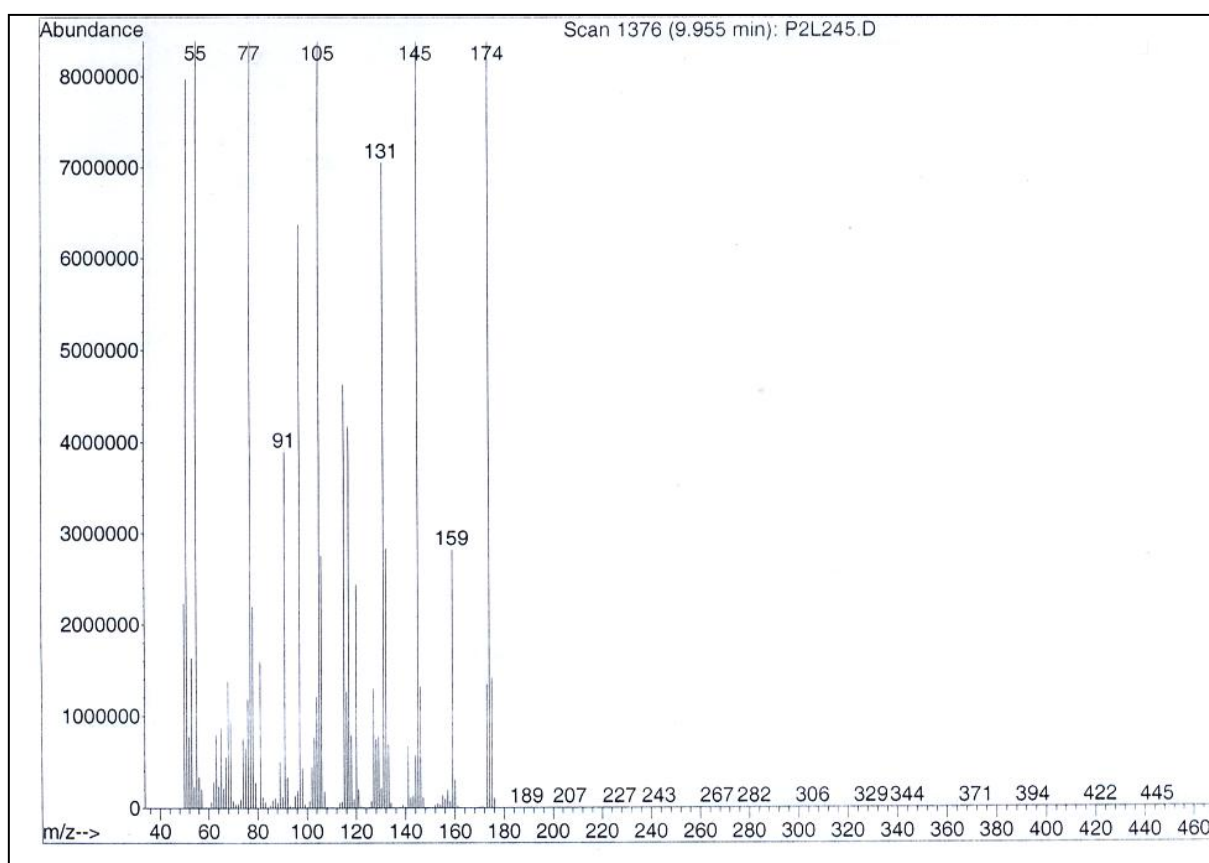
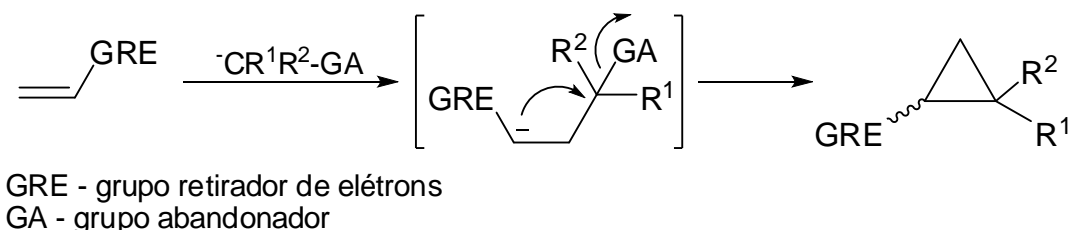


Figura 26. Espectro de massas (IE, 70 eV) do composto **6g**.

3.5 Preparação estereosseletiva de ciclopropanos a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e aldeídos ou alcenos deficientes em elétrons, promovidas por InBr

Compostos organoíndio(III), $X_2InCR^1R^2X$, derivados da reação de inserção oxidativa de haletos de índio(I) em ligações carbono-halogênio de di-haletos geminais, $X_2CR^1R^2$, possuem um substituinte nucleofílico carregando um grupo abandonador (halogênio) e, portanto, devem reagir com alcenos deficientes em elétrons, através de uma reação do tipo MIRC (*Michael-initiated ring closure*), produzindo derivados ciclopropanos (Esquema 39).⁵²

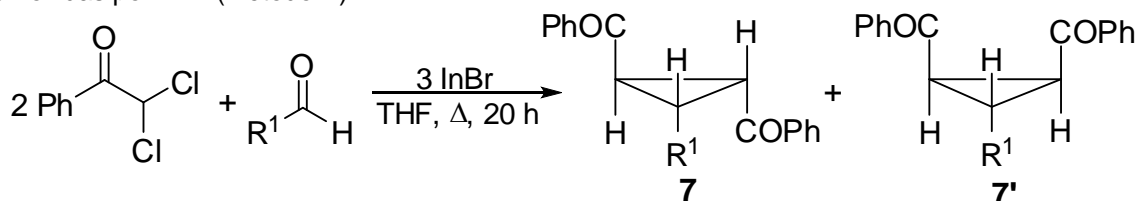


Esquema 39. Reação do tipo MIRC (*Michael-initiated ring closure*).

O enolato de índio **1**, obtido da reação entre α,α -dicloroacetofenona e InBr, reage com alcenos deficientes em elétrons ou aldeídos levando aos respectivos ciclopropanos. Essa transformação é realizada por dois diferentes métodos. No primeiro (Método A, Tabela 6), a reação parte da α,α -dicloroacetofenona, aldeído e InBr, na estequiometria de 2:1:3, produzindo uma mistura de dois diastereoisômeros do ciclopropano em rendimentos de baixos a moderados.

⁵² Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A.B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.

Tabela 6. Preparação de ciclopropanos **7** a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e aldeídos promovidas por InBr (Método A).

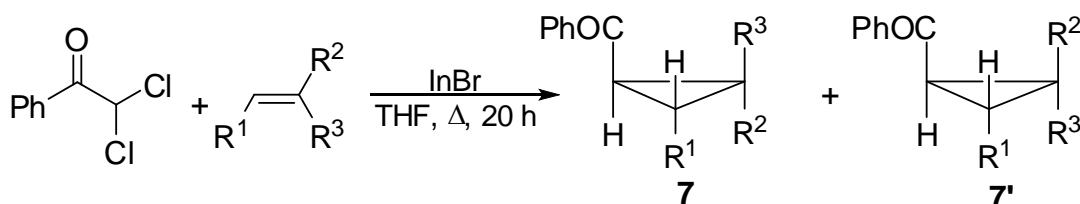


Linha	R^1	Produto	Rendimento (%) ^a	7:7'
1	C_6H_5	7a	37	5:2
2	<i>p</i> -Cl- C_6H_4	7b	55	4:1
3	<i>p</i> -Br- C_6H_4	7c	40	2:1
4	<i>o</i> -Br- C_6H_4	7d	30	>9:1 ^b
5	<i>p</i> -CH ₃ - C_6H_4	7e	27	2:1

^a Proporção molar de α,α -dicloroacetofenona:aldeído:InBr de 2:1:3. Rendimento dos ciclopropanos isolados;

^b O isômero minoritário não foi isolado; a proporção foi avaliada por RMN de ¹H.

Tabela 7. Preparação de ciclopropanos **7** a partir de reações entre α,α -dicloroacetofenona e alcenos deficientes em elétrons promovidas por InBr (Método B).



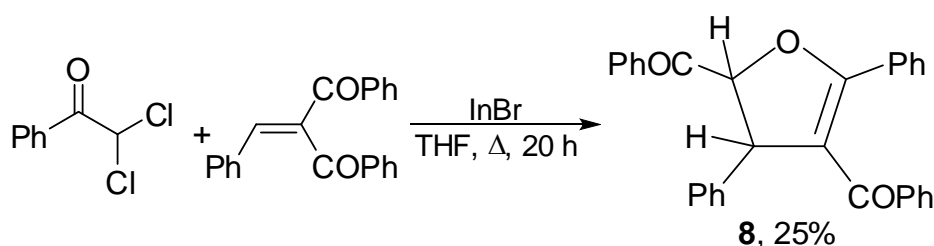
Linha	R^1	R^2	R^3	Produto	Rendimento ^a (%)	7:7'
1	C_6H_5	PhCO	H	7a	71	3:1
2	<i>p</i> -Cl- C_6H_4	PhCO	H	7b	75	4:1
3	<i>p</i> -CH ₃ - C_6H_4	PhCO	H	7e	48	5:2
4	<i>p</i> -CH ₃ O- C_6H_4	PhCO	H	7f	45	>9:1 ^b
5	<i>n</i> -C ₃ H ₇	PhCO	H	7g	62	>9:1 ^b
6	C_6H_5	CN	CN	7h	61	>98:1 ^b
7	<i>p</i> -Cl- C_6H_4	CN	CN	7i	77	>98:1 ^b
8	<i>p</i> -CH ₃ O- C_6H_4	CN	CN	7j	33	>98:1 ^b
9	<i>p</i> -Cl- C_6H_4	CN	H	-	0	-
10	C_6H_5	PhCO	PhCO	8	-	-

^a Condições otimizadas em experimentos de obtenção de **7b**. Proporção molar de α,α -dicloroacetofenona:alceno:InBr de 2:3:3. Rendimento dos ciclopropanos isolados;

^b O isômero minoritário não foi isolado; a proporção foi avaliada por RMN de ¹H.

O Método B (Tabela 7) envolve a reação direta do enolato de índio **1** com o alceno deficiente em elétrons. A melhor condição e estequiometria para a reação foram determinadas em experimentos com (*E*)-3-(*p*-clorofenil)-1-fenil-2-propenona (linha 2), o qual produziu uma mistura de 4:1 de dois diastereoisômeros do ciclopropano, *c*-1,*t*-2-dibenzoil-*r*-3-(*p*-clorofenil)-ciclopropano (**7b**) e *t*-1,*t*-2-dibenzoil-*r*-3-(*p*-clorofenil)-ciclopropano (**7'b**), em 75% de rendimento, quando a reação é realizada na razão estequiométrica de 2:3:3 do PhCOCHCl₂:alceno:InBr. Na estequiometria de 1:1:1 foi observado um decréscimo considerável do rendimento para 55%.

A reatividade dos alcenos segue o padrão esperado para reações do tipo MIRC. Quanto maior a capacidade retiradora de elétrons dos substituintes do alceno, maior é o rendimento da reação, o que pode ser observado tanto para as cetonas α,β -insaturadas (linhas 1-5, Tabela 10) quanto para os 2-aryl-1,1-dicianoetilenos (linhas 6-8). A reação falhou para o alceno (*p*-cloro)-cinamonitrila (linha 9). Ao utilizar o alceno 1,1-dibenzoil-2-feniletieno (linha 10) a reação não produziu o respectivo ciclopropano, interessantemente isolou-se desse experimento, além dos materiais de partida e α -cloroacetofenona, o composto *cis*-3,5-dibenzoil-2,4-difenil-2,3-dihidrofurano **8** em 25% de rendimento (Esquema 40).



Esquema 40. Reação entre α,α -cloroacetofenona e 1,1-dibenzoil-2-feniletieno promovida por InBr.

A estereoquímica dos derivados ciclopropanos **7** e do composto **8** foi determinada por espectroscopia de RMN de ¹H e, em três casos (**7b**, **7i** e **8**), foi confirmada por difração de raios X em monocristal (seção 3.5.2).

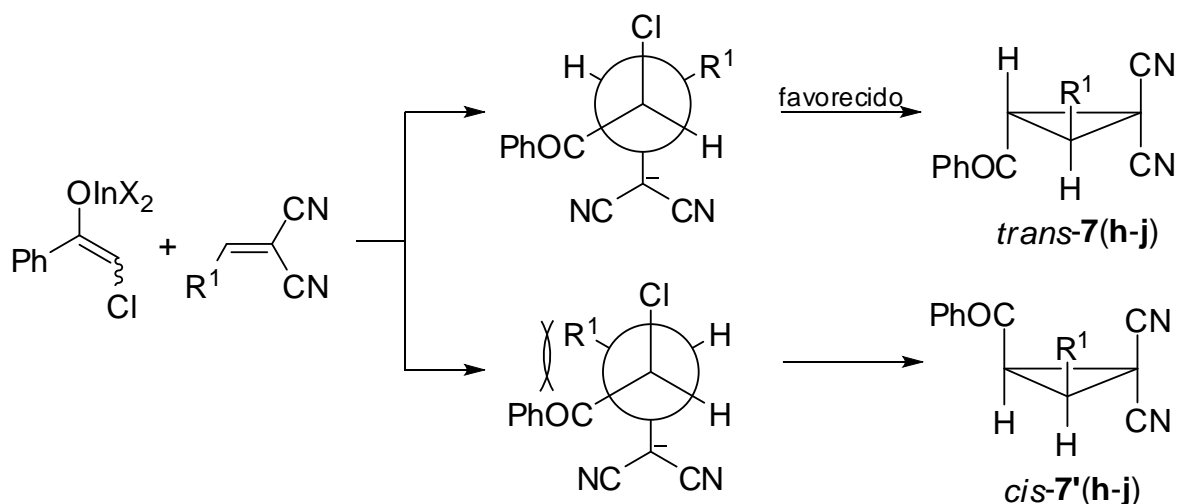
Ciclopropanos funcionalizados são intermediários sintéticos muito úteis em síntese orgânica. Ciclopropanos são encontrados como uma unidade estrutural básica em uma variedade de compostos naturais e têm sido usados como blocos construtores para a síntese de substâncias naturais e artificiais. As reações do tipo MIRC estão entre os mais importantes métodos a preparação de ciclopropanos. A

estereosseletividade das reações do tipo MIRC depende do quão rápido é o processo de fechamento do anel em relação à rotação em torno da ligação simples no intermediário. A ciclopropanação de alcenos deficientes em elétrons com ilidas de piridina, enxofre, selênio e fósforo já foi bem estudada. A descoberta de novos reagentes capazes de formar anéis ciclopropanos é muito importante, particularmente aqueles que levam a um alto grau de estereosseletividade e em condições brandas de reação.⁵²

3.5.1 Mecanismo da reação

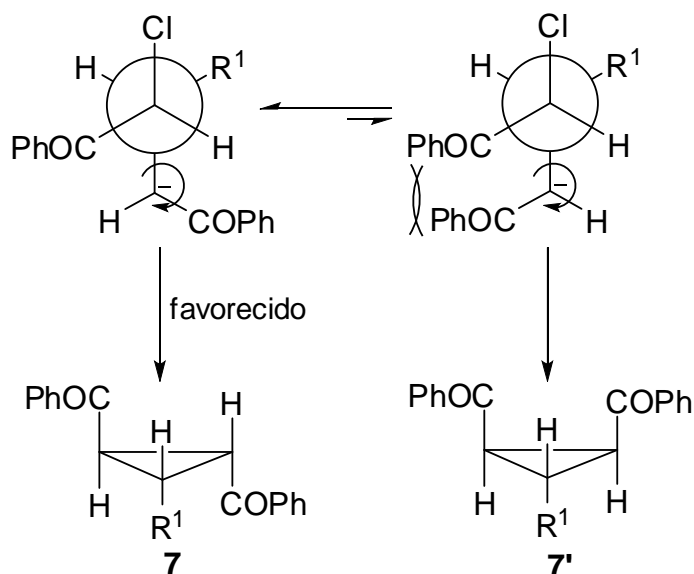
O enolato de índio **1**, obtido da inserção oxidativa do InBr em uma das ligações carbono-cloro da α,α -dicloroacetofenona, promove eficientemente a ciclopropanação de alcenos contendo substituintes retiradores de elétrons. A reação segue rigorosamente um mecanismo do tipo MIRC (Esquema 39). No caso das reações partindo da α,α -dicloroacetofenona e aldeídos (Tabela 6), o mecanismo possui uma etapa preliminar onde o InBr promove a formação *in situ* da respectiva cetona α,β -insaturada, que então sofre ciclopropanação pela ação do enolato de índio **1**.

A ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos (linha 6-8, Tabela 7) leva aos produtos *trans* com um alto grau de estereosseletividade (*trans:cis* > 98:1). Essa estereosseletividade é dirigida pelo modelo de estado de transição mostrado no Esquema 41, o qual já havia sido proposto para a ciclopropanação de ilidas de telúrio.⁵² O impedimento estérico entre o grupo aromático R¹ do alceno e o grupo benzoíla do nucleófilo define a relação *trans* no produto.



Esquema 41. Estereoquímica da ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos.

Nas reações envolvendo alcenos com $R^2 = \text{PhCO}$ e $R^3 = \text{H}$ (linhas 1-5, Tabelas 6 e 7) perde-se a estereoquímica *trans* da enona, obtendo-se uma mistura de dois diastereoisômeros do ciclopropano (**7** e **7'**). A perda da estereoquímica, relacionando os grupos R^1 e R^2 , em reações de ciclopropanação do tipo MIRC, é interpretada em termos da rotação em torno da ligação simples formada no intermediário. Esse fenômeno parece ser ativo nas reações de ciclopropanação promovidas pelo enolato de índio **1**. A rotação na ligação simples em questão gera duas possibilidades de fechamento de anel, sendo que o ciclopropano preferencial **7** é resultado do estado de transição onde as interações entre os grupos volumosos PhCO são menores (Esquema 42).



Esquema 42. Estereoquímica da ciclopropanação de cetonas α,β -insaturadas.

3.5.2 Caracterização

As estruturas dos produtos obtidos foram determinadas por espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C) e por espectrometria de massas em espectrômetros de baixa resolução acoplados a cromatógrafos a gás (GC-MS).

As informações mais relevantes são os valores das constantes de acoplamento relacionando os hidrogênios do anel ciclopropano nos espectros de RMN de ^1H , que permitiram determinar a estereoquímica dos mesmos. Para exemplificar são apresentados os espectros de RMN de ^1H dos compostos *c*-1,*t*-2-dibenzoil-*r*-3-(*p*-clorofenil)-ciclopropano (**7b**) e *t*-1,*t*-2-dibenzoil-*r*-3-(*p*-clorofenil)-ciclopropano (**7'b**). Os três hidrogênios do anel ciclopropano do composto **7b** (*cis*-1, *trans*-2, *referência*-3, Figura 27) não são equivalentes, portanto se apresentam no espectro de RMN de ^1H na forma de três dubletos de dubletos: H^{A} centralizado em 3,44 ppm com $J_{\text{AC}} = 6,1$ Hz e $J_{\text{AB}} = 9,9$ Hz, H^{B} centralizado em 3,69 ppm com $J_{\text{BC}} = 4,9$ Hz e $J_{\text{BA}} = 9,9$ Hz e, H^{C} em 4,13 ppm com $J_{\text{CB}} = 4,9$ Hz e $J_{\text{CA}} = 6,1$ Hz. Para o composto **7'b** (*trans*-1, *trans*-2, *referência*-3, Figura 28) os dois hidrogênios equivalentes (H^{A}) do anel ciclopropano se apresentam no espectro na forma de um dubleto com deslocamento químico de 3,29 ppm e $J_{\text{AB}} = 6,2$ Hz; o outro hidrogênio (H^{B}) gera um tripleto centralizado em 3,43 ppm com $J_{\text{BA}} = 6,2$ Hz. Todos os outros ciclopropanos derivados de enonas (**7a-g**) apresentaram o mesmo padrão espectral.

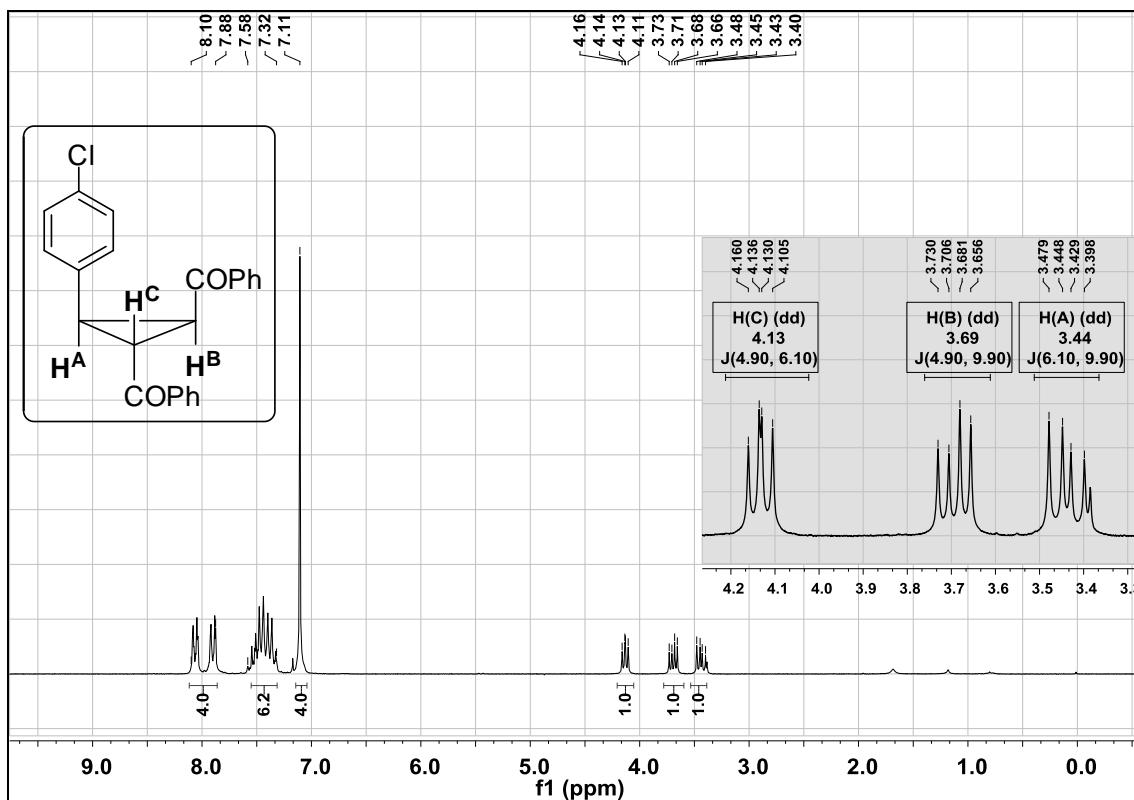


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H do composto **7b** em CDCl₃ a 200 MHz.

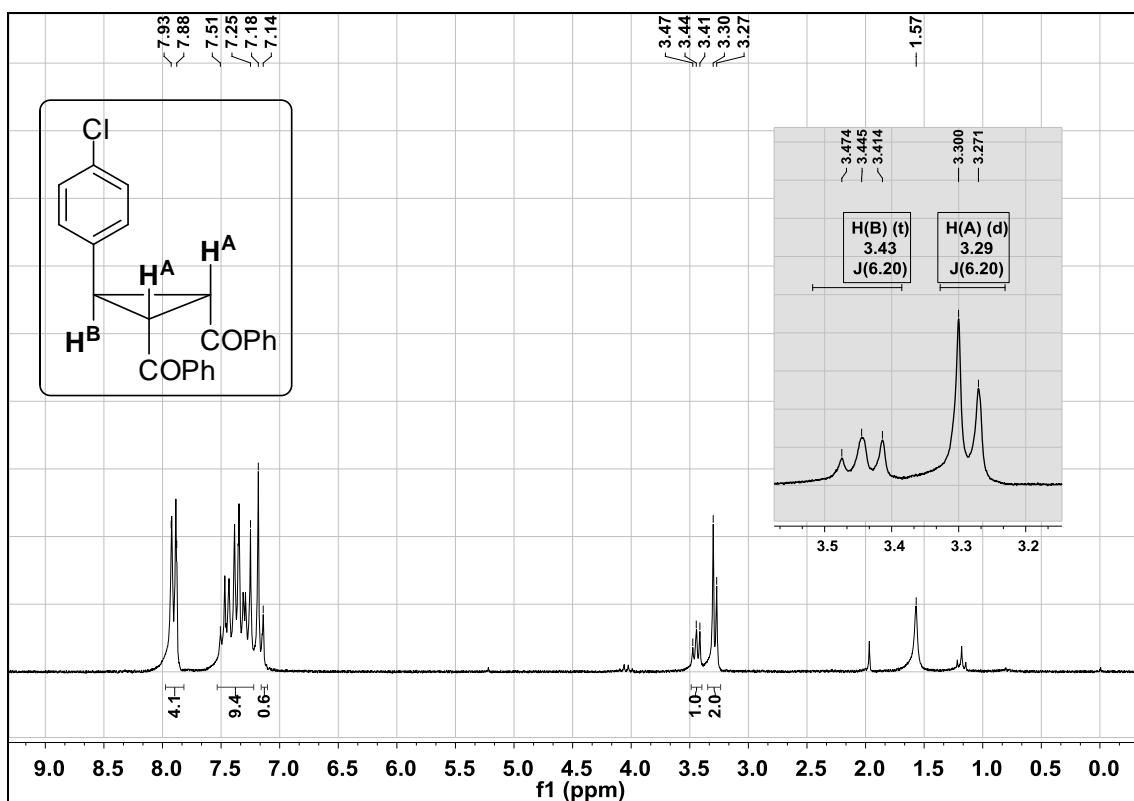


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H do composto **7'b** em CDCl₃ a 200 MHz.

A estrutura de um dos diastereoisômeros do ciclopropano **7b** (*cis*-1, *trans*-2, *r*-3) ainda foi confirmada por difração de raios X em monocristal (Figura 29).

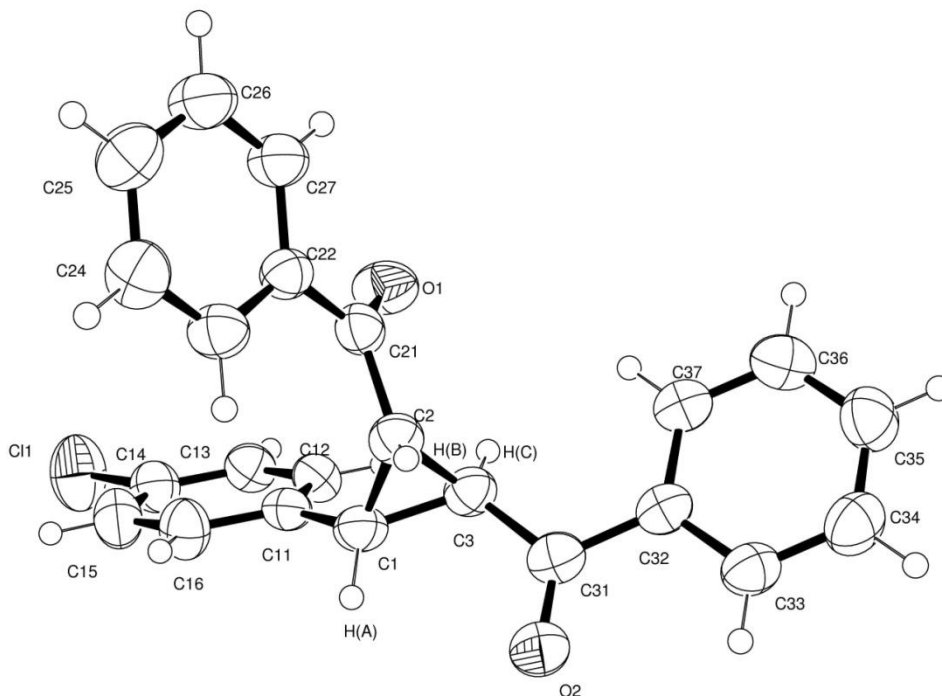


Figura 29. Estrutura molecular de *c*-1, *t*-2-dibenzoil-*r*-3-(*p*-clorofenil)-ciclopropano (**7b**).

A Figura 30 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto *trans*-2-benzoil-3-(*p*-clorofenil)-1,1-dicianociclopropano **7i**. Os hidrogênios do anel ciclopropano não são equivalentes e se apresentam no espectro na forma de dois dubletos em 3,81 ppm e 3,95 ppm com $J = 8,0$ Hz. A estereoquímica *trans* de **7i** foi determinada por difração de raios X em monocristal (Figura 31). Todos os outros ciclopropanos derivados de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos (**7h-j**) apresentaram o mesmo padrão espectral.

O composto *cis*-3,5-dibenzoil-2,4-difenil-2,3-di-hidrofurano **8** também teve sua estrutura confirmada por difração de raios X em monocristal (Figura 32). Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C , espectrometria de massas, pontos de fusão e análises complementares para esse composto e para os ciclopropanos (**7a-j**) estão listados na Parte Experimental (seção 4.7). Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **7b**, **7i** e **8** encontram-se nas Tabelas 10 e 11 (seção 4.9).

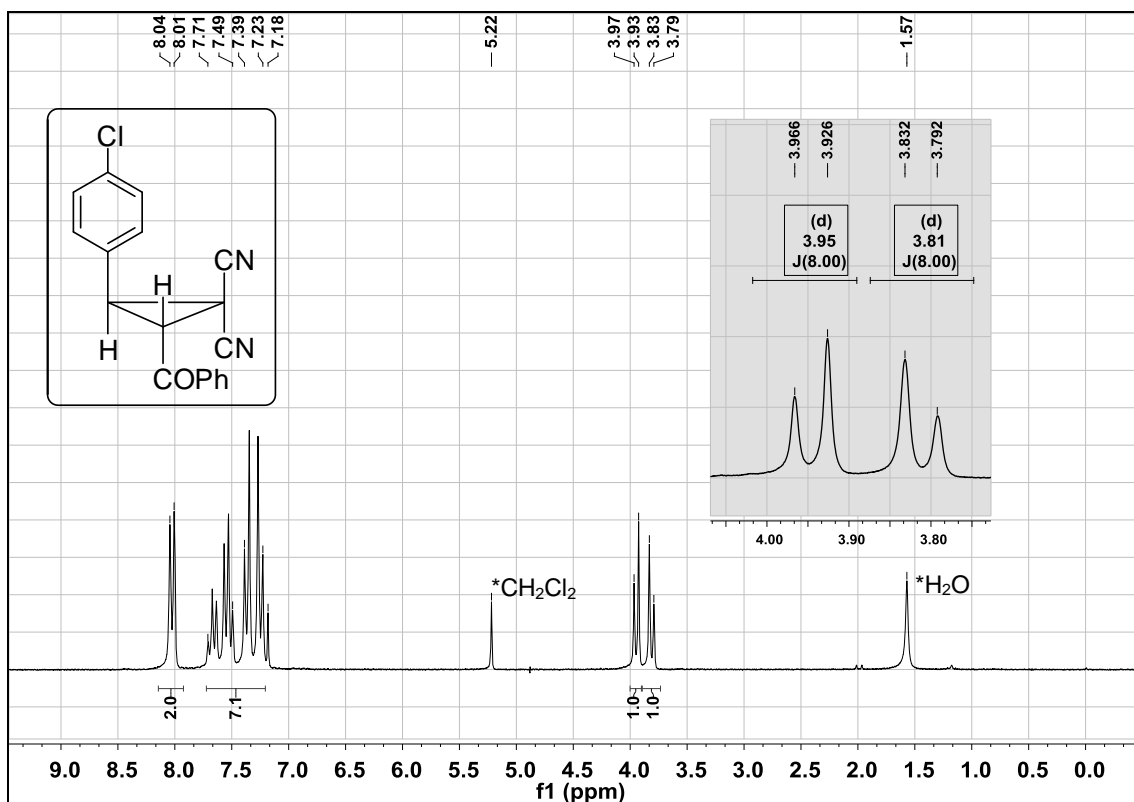


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H do composto **7i** em CDCl₃ a 200 MHz.

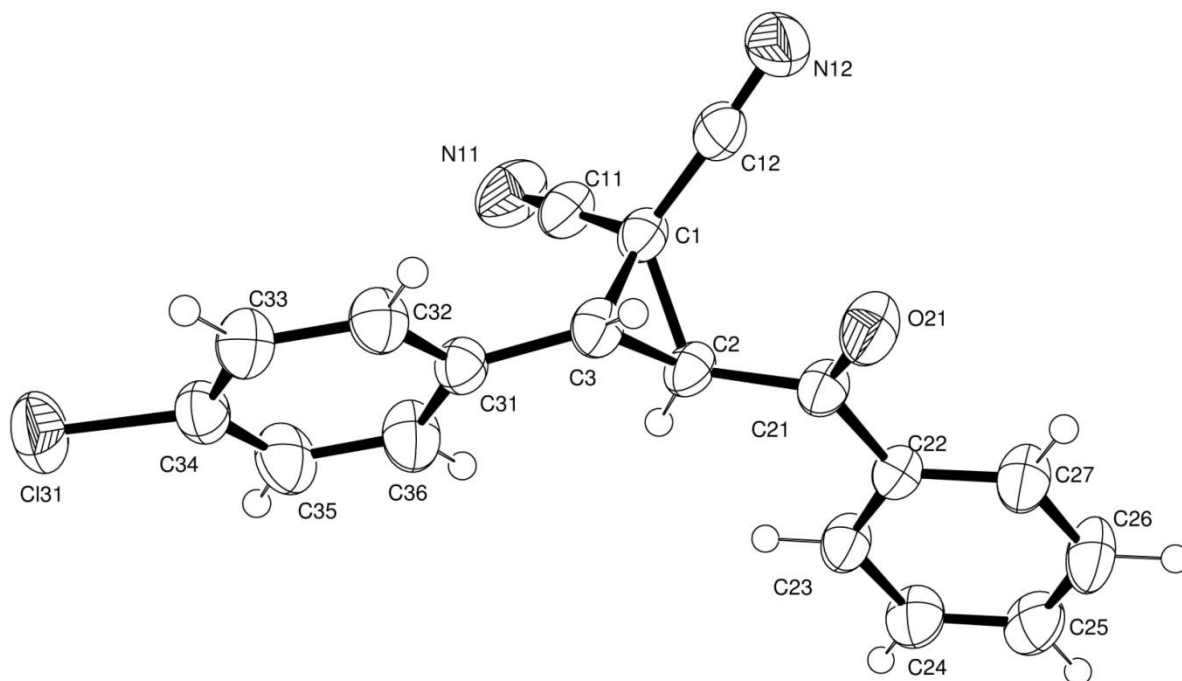


Figura 31. Estrutura molecular de *trans*-2-benzoyl-3-(*p*-clorofenil)-1,1-dicianociclopropano (**7i**).

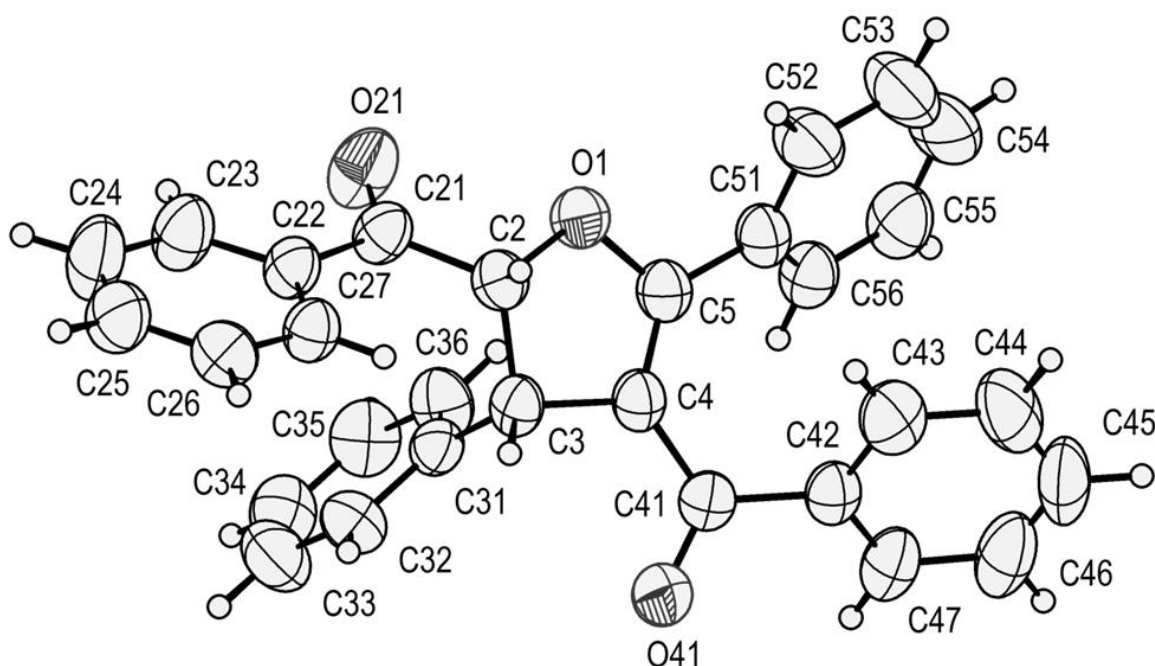


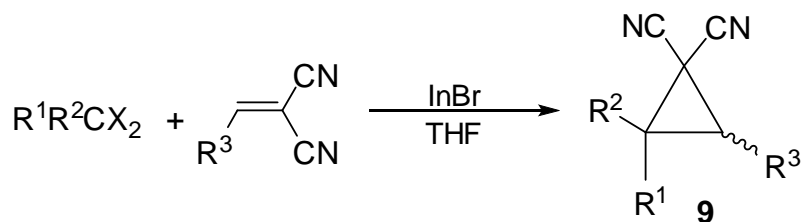
Figura 32. Estrutura molecular de *cis*-3,5-dibenzoil-2,4-difenil-2,3-di-hidrofurano (**8**).

3.6 Reações de ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos promovidas por compostos organoíndio $X_2InCR^1R^2X$

Estabelecido o método de ciclopropanação de alcenos deficientes em elétrons pela ação do enolato de índio **1**, começamos investigar a possibilidade de utilizar para este fim outros compostos organoíndio(III), $X_2InCR^1R^2X$, com substituinte halogenometílico de caráter eletrônico nucleofílico.

Os reagentes com substituinte nucleofílico são adequados para reações de ciclopropanação do tipo MIRC. Eles são obtidos da inserção oxidativa de haletos de índio(I) em ligações carbono-halogênio de halogeno-acetonitrilas e compostos α -halo-carbônicos. Examinamos os seguintes substratos: 2,2-dicloro-1,3-difenilpropanodiona, dibromoacetonitrila, tricloroacetonitrila e dicloromalonato de dietila. Nenhum dos reagentes organoíndio(III) derivados desses substratos foi efetivo na ciclopropanação de (*E*)-3-(*p*-cloro-fenil)-1-fenil-2-propenona e, apenas os dois últimos produziram ciclopropanos em reações com derivados 2-aryl-1,1-dicianoetilenos. A Tabela 8 resume os resultados preliminares dessas reações.

Tabela 8. Reações de ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos promovidas por InBr.



Linha	R ¹	R ²	X	R ³	Produto	Rendimento (%) ^a
1	CN	Cl	Cl	C ₆ H ₅	9a	68 ^b
2	CN	Cl	Cl	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	9b	71 ^b
3	CN	Cl	Cl	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄	9c	63 ^b
4	CN	Cl	Cl	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	-	traços ^c
5	EtOCO	EtOCO	Cl	C ₆ H ₅	9d	45
6	EtOCO	EtOCO	Cl	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	9e	64
7	EtOCO	EtOCO	Cl	<i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	-	traços ^d
8	PhCO	PhCO	Cl	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	-	-
9	CN	H	Br	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	-	traços ^e

^a Reações em quantidades estequiométricas do haleto orgânico, alceno e InBr. Rendimentos dos produtos isolados.

^b Isolado apenas o isômero *cis*.

^c Recuperação do alceno de partida (85%).

^d Formação de cloromalonato de dietila e malonato de dietila e recuperação dos materiais de partida.

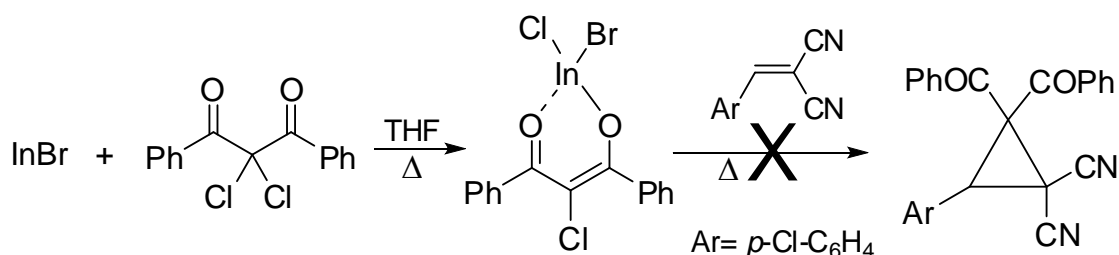
^e Recuperação do alceno de partida (55%) e formação de uma mistura não identificada.

Inicialmente, testamos as mesmas condições de reação da ciclopropanação envolvendo α,α -dicloroacetofenona (seção 3.5): quantidades estequiométricas do haleto orgânico, InBr e o alceno, em THF sob refluxo. Observamos que o dicloromalonato de dietila reagiu com 2-(*p*-clorofenil)-1,1-dicianoetileno (linha 6, Tabela 8) formando o respectivo ciclopropano em 64% de rendimento. Porém, produziu apenas traços de ciclopropano na reação com 2-(*p*-metilfenil)-1,1-dicianoetileno (linha 7), indicando a forte dependência da reação à natureza retiradora de elétrons dos substituintes do alceno.

As reações envolvendo a tricloroacetoneitrila (linhas 1-3), quando realizadas em refluxo, levavam à formação de uma complexa mistura de produtos. Alterou-se as condições, iniciando a reação a -30 °C e, após o consumo do brometo de índio(I) deixou-se a temperatura subir gradativamente até temperatura ambiente. Da mesma forma que o dicloromalonato de dietila, a eficiência das reações com a

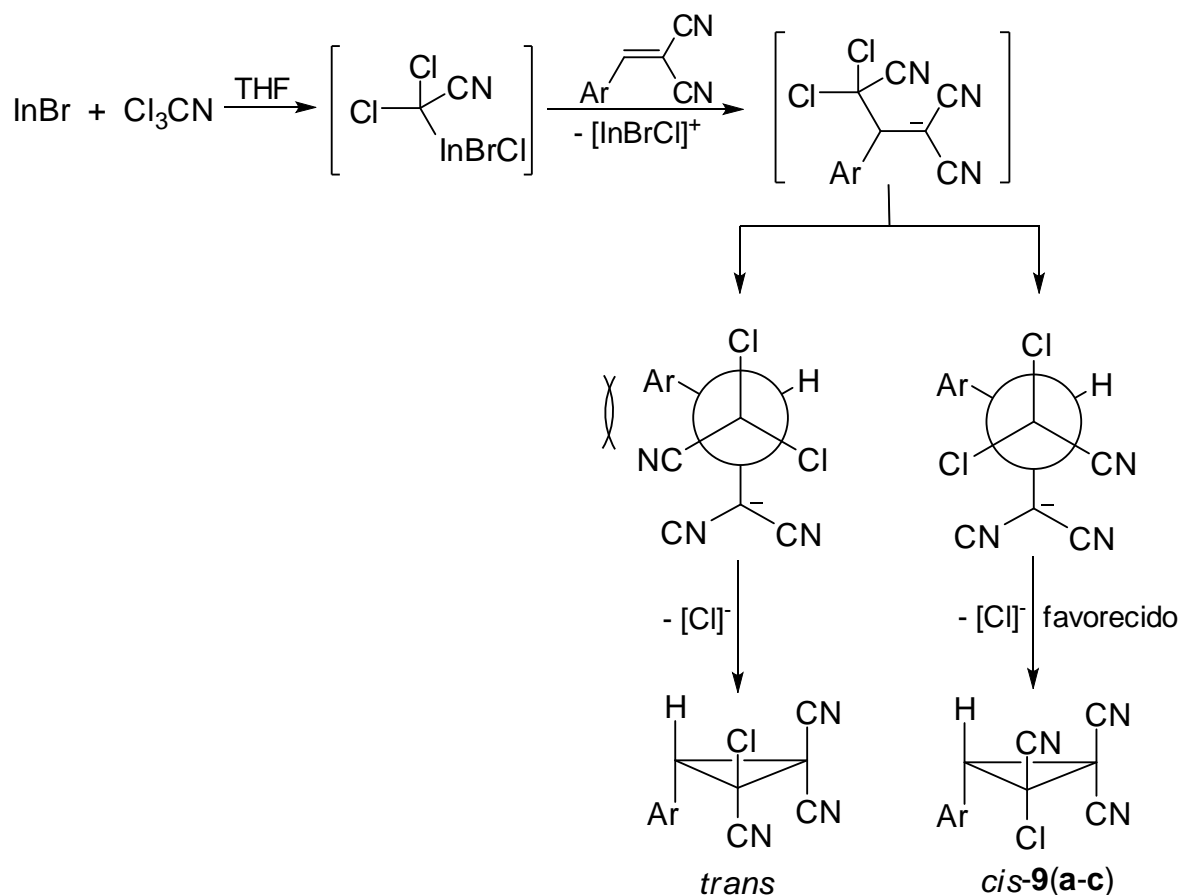
tricloroacetoneitrila é dependente da capacidade retiradora de elétrons dos substituintes do alceno. Isolou-se apenas o diastereoisômero *cis* dessas reações, porém há sinais no RMN de ^1H da formação de traços do outro diastereoisômero. A estereoquímica dos ciclopropanos **9a-c** foi determinada com base em difração de raios X em monocristal do produto *cis*-2-cloro-3-(4'-clorofenil)-1,1,2-tricarbonitrilaciclopropano (**9b**) (seção 3.6.2).

A reação entre 2,2-dicloro-1,3-difenilpropanodiona e 2-(*p*-clorofenil)-1,1-dicianoetileno (linha 8) não produziu o respectivo ciclopropano e nenhum outro produto de acoplamento (Esquema 43). Determinou-se por RMN de ^1H uma mistura dos materiais de partida (95% de recuperação do alceno e 10% da cetona diclorada) e a formação dos produtos de redução da cetona diclorada (60% de 2-cloro-1,3-difenilpropanodiona e 17% de 1,3-difenilpropanodiona). Acreditamos que o intermediário organoíndio gerado seja altamente estabilizado pela formação de um complexo quelato com a dicetona, o qual, após hidrólise, responde pela formação de 2-cloro-1,3-difenilpropanodiona.



Esquema 43. Reação entre 2,2-dicloro-1,3-difenilpropanodiona e 2-(*p*-clorofenil)-1,1-dicianoetileno.

Estas reações de ciclopropanação seguem rigorosamente um mecanismo do tipo MIRC (Esquema 39, seção 3.5). A ciclopropanação de 2-*aril*-1,1-dicianoetilenos com tricloroacetoneitrila (linha 1-3, Tabela 8) leva aos produtos *cis* com um alto grau de estereosseletividade. Uma proposta de mecanismo para esta reação é mostrado no Esquema 44. As interações repulsivas entre um dos grupamentos CN e o anel aromático, no estado de transição que leva ao fechamento do anel, determinam a formação do produto *cis*.



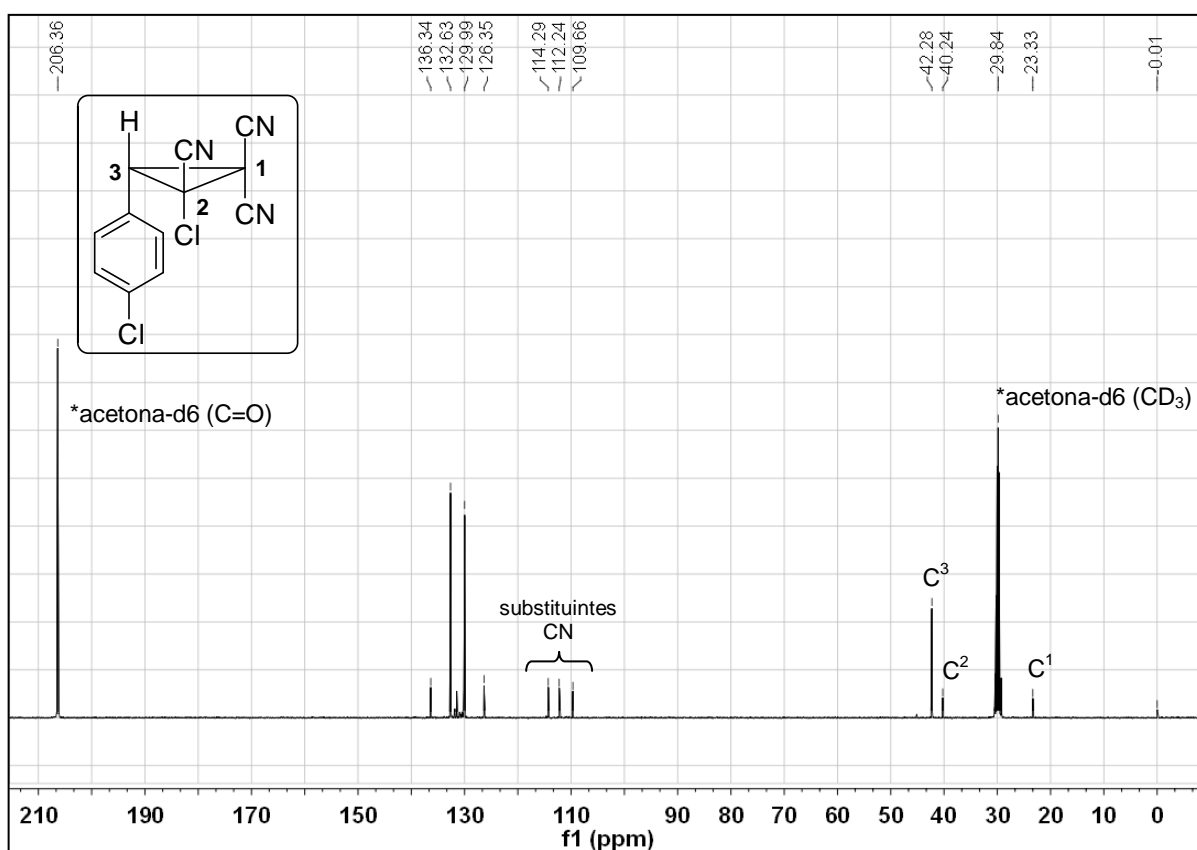
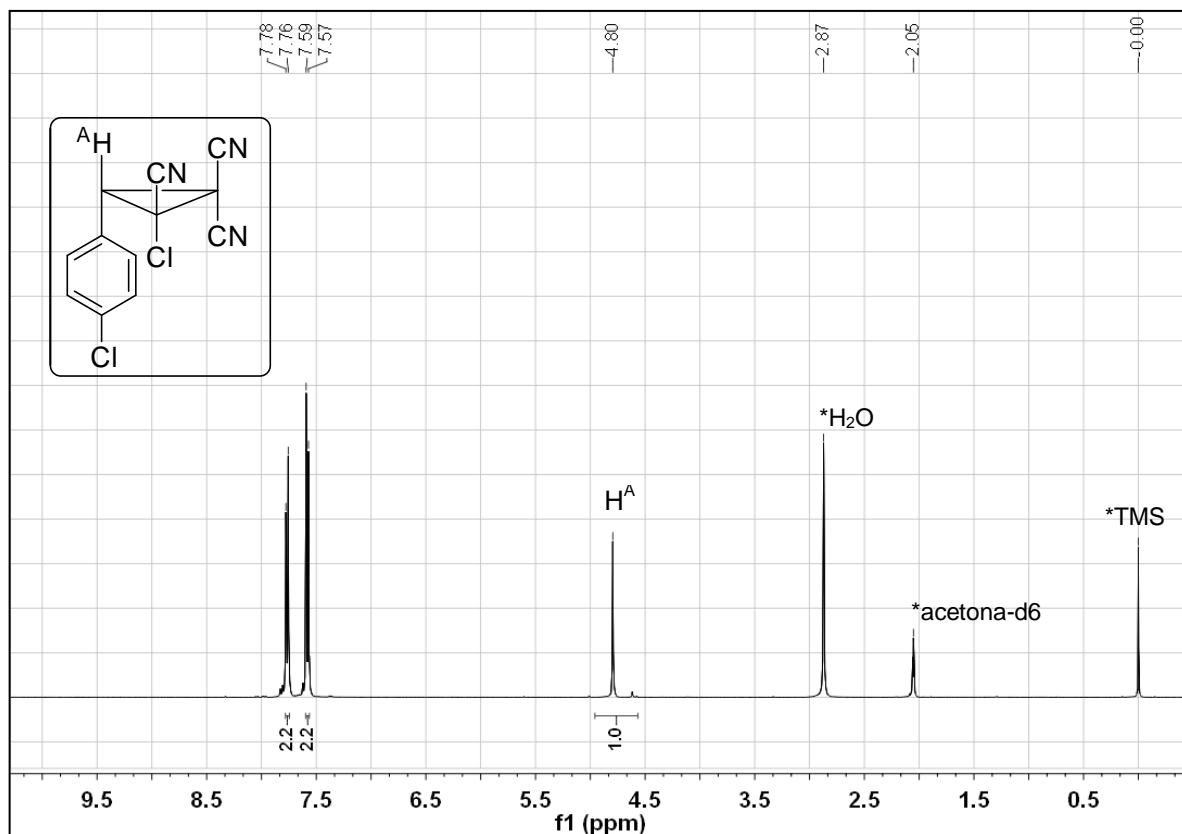
Esquema 44. Estereoquímica da ciclopropanação de 2-aryl-1,1-dicianoetilenos com tricloroacetona nitrila.

3.6.2 Caracterização

Os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de RMN, análise elementar e difração de raios X.

Para exemplificar, são apresentados os espectros de RMN dos compostos *cis*-2-cloro-3-(4'-clorofenil)-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano (**9b**) e 3-(4'-clorofenil)-2,2-dicianociclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (**9e**).

No espectro de RMN de ^1H do composto **9b** (Figura 33) observa-se um singlete em 4,79 ppm referente ao hidrogênio do anel ciclopropano e dois dubletos em 7,58 e 7,76 ppm com $J = 8,6$ Hz referentes aos hidrogênios do anel aromático. No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34), os carbonos do anel ciclopropano aparecem em 24,32, 41,23 e 43,27 ppm, os carbonos das nitrilas em 110,65, 113,23 e 115,28 ppm e ainda quatro sinais de carbonos aromáticos em 127,34, 130,98, 133,62 e 137,33.



Não é possível definir a estereoquímica destes compostos (**9a-c**) através dos espectros de RMN. A estereoquímica foi então determinada como sendo *cis* com base na determinação estrutural por difração de raios X em monocristal do composto **9b** (Figura 35).

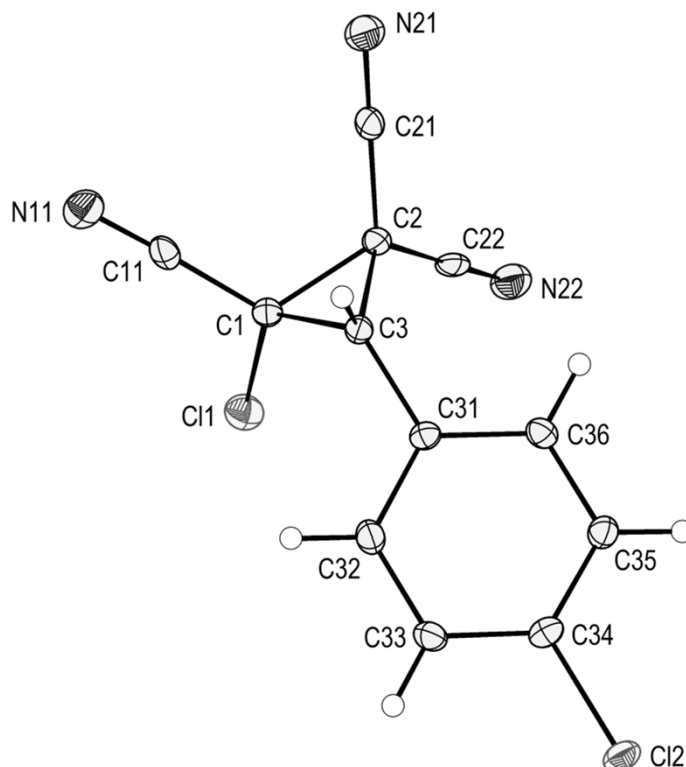


Figura 35. Estrutura molecular de *cis*-2-cloro-3-(4'-clorofenil)-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano (**9b**).

No espectro de RMN de ^1H do composto **9e** (Figura 36) observa-se um singlete em 3,92 ppm referente ao hidrogênio do anel ciclopropano. Os grupamentos etila encontram-se em ambientes químicos diferentes e, por esta razão, aparecem como dois conjuntos de sinais: dois tripletos em 1,22 e 1,38 ppm com $J = 7,1$ Hz referentes às metilas e, um quarteto em 4,42 ppm com $J = 7,1$ Hz e um quarteto de dubletos em 4,25 ppm com $J = 7,1$ e 2,3 Hz referentes aos dois CH_2 . A estrutura do composto foi confirmada por difração de raios X em monocristal (Figura 37). Os dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **9b** e **9e** encontram-se na Tabela 12 (seção 4.9).

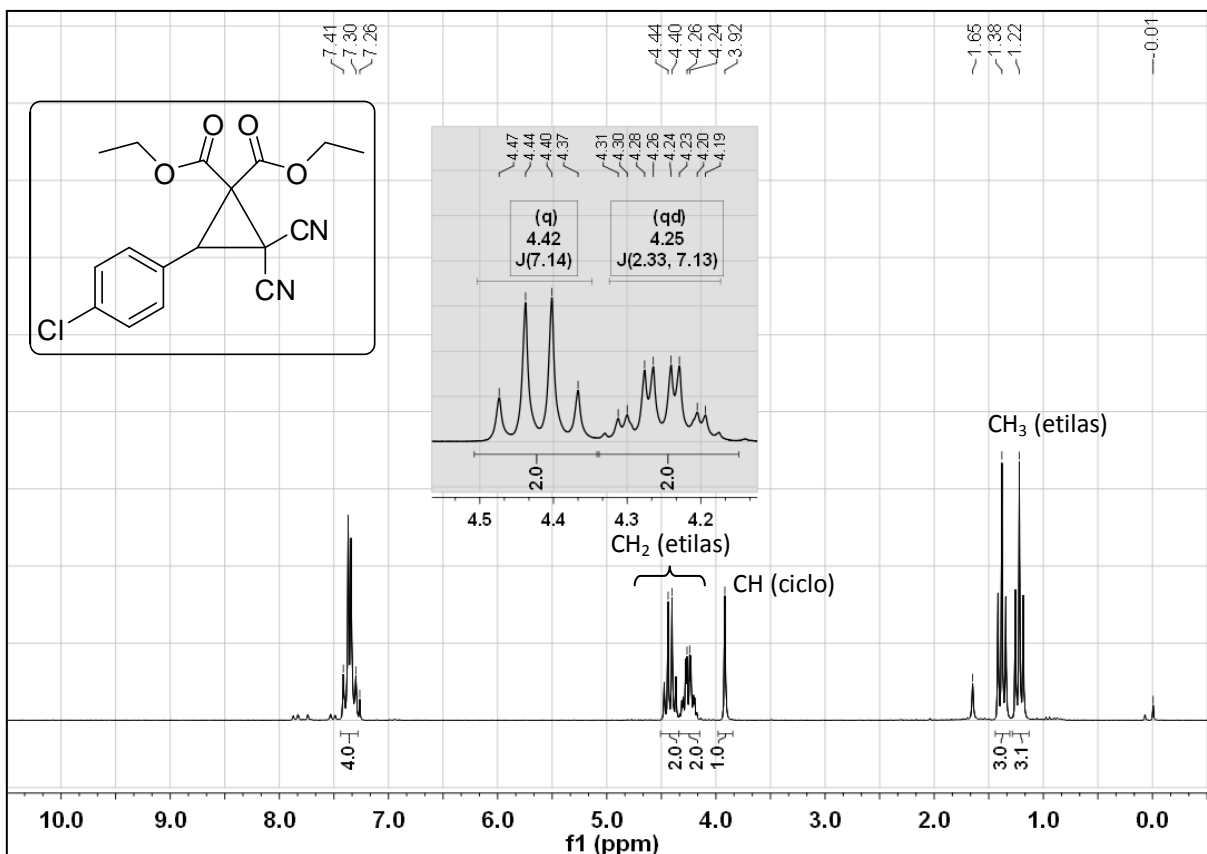


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H do composto 9e em CDCl₃ a 200 MHz.

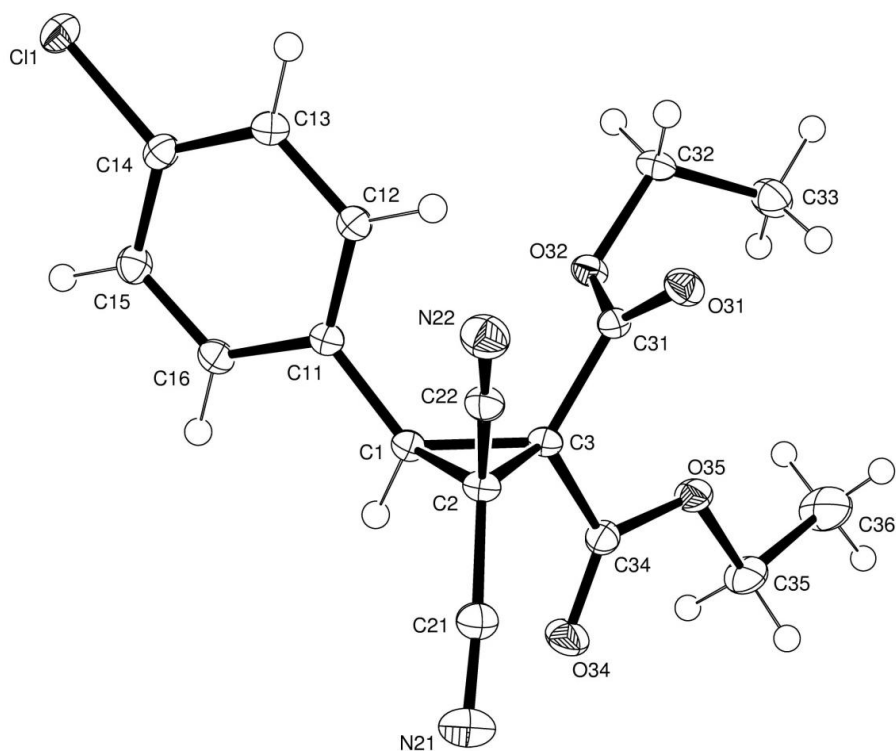


Figura 37. Estrutura molecular de 3-(4'-clorofenil)-2,2-dicianociclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila (9e).

4 PARTE EXPERIMENTAL

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Generalidades

Os solventes e reagentes utilizados foram previamente tratados de acordo com os métodos descritos na literatura.⁵³ Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna eluída em mistura de hexano e acetato de etila, nas proporções adequadas para cada caso, utilizando sílica gel (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 a gás. Para CCD foram utilizadas placas de sílica gel comerciais Alugram (Macherey-Nagel) reveladas em luz ultravioleta, vapor de iodo e/ou solução de vanilina/ácido sulfúrico.

Todos os produtos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (desacoplado). Os espectros de ressonância magnética nuclear 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 tetrametilsilano utilizado como padrão interno; 0,0 ppm no caso dos espectros de hidrogênio e 77 ppm (pico central do CDCl_3) no caso dos espectros de carbono. Para os compostos **9a-c** foi utilizado acetona deuterada como solvente e, os deslocamentos químicos (em ppm) são relativos ao pico central da acetona deuterada em 2,05 ppm nos espectros de hidrogênio e 29,9 ppm (CD_3) nos espectros de carbono. Quando possível, também foram caracterizados por espectrometria de massas. Espectros de massas 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 análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin-Elmer 2400 na Central Analítica da USP e em um analisador elementar Flash EA 1112 pertencente ao Departamento de Ciências do Solo da UFSM.

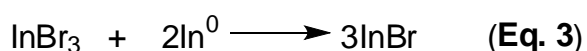
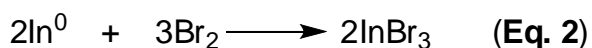
⁵³ Perrin, D. D.; Armarego W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3ª Edição, Ed. Pergamon Press: Oxford - Inglaterra, 1988.

Os pontos de fusão dos compostos foram determinados em tréplica em um aparelho digital MicroQuímica modelo MQAPEF-301, do Laboratório de Materiais Inorgânicos (UFSM).

A coleta dos dados de difração de raios X foi realizada em um difratômetro Bruker Kappa APEX II CCD, usando radiação de Mo K α (0,71073 Å) com um monocromador de grafite, pertencente ao Departamento de Química da UFSM. As estruturas foram resolvidas através dos métodos diretos, com o programa SHELXS-97. Os refinamentos foram feitos com o pacote de programas SHELXL-97 através do método de matriz completa/mínimos quadrados dos fatores estruturais F^2 , com os parâmetros de deslocamento térmico anisotrópicos para todos os átomos não-hidrogenóides. Os átomos de hidrogênio foram incluídos no refinamento em posições calculadas, baseadas na geometria completa dos fragmentos moleculares, na forma de grupos vinculados aos correspondentes átomos não-hidrogenóides. As representações gráficas das estruturas cristalinas foram executadas através do programa ORTEP com as elipsoides térmicas anisotrópicas em 50% de probabilidade.

4.2 Preparação de brometo de índio(I)

A preparação do brometo de índio(I) envolve duas etapas. A primeira consiste na preparação do brometo de índio(III) (Equação 2) e a segunda é a redução deste a brometo de índio(I) (Equação 3).



Na primeira etapa funde-se índio metálico (11,5 g; 100 mmol) (p.f.= 156 °C) em um balão de 3 bocas sob atmosfera inerte de argônio. Posteriormente carrega-se bromo elementar, em excesso, diluído no argônio. O aquecimento é aumentado até que o brometo de índio(III) formado (sólido cristalino incolor) sublima nas paredes do balão e na coluna de vidro acoplada ao mesmo (Figura 38). Remove-se o brometo de índio(III) do balão (33,7 g; 95 mmol; 95%), transferindo-o para uma ampola de

vidro, à qual adiciona-se dois equivalentes de índio metálico (21,85 g; 190 mmol). A ampola é então selada sob vácuo e levada ao forno, onde permanece por 24 horas a temperatura de 450 °C. A reação é quantitativa, obtém-se 54,6 g de brometo de índio(I) (sólido vermelho) (280 mmol, 98%).

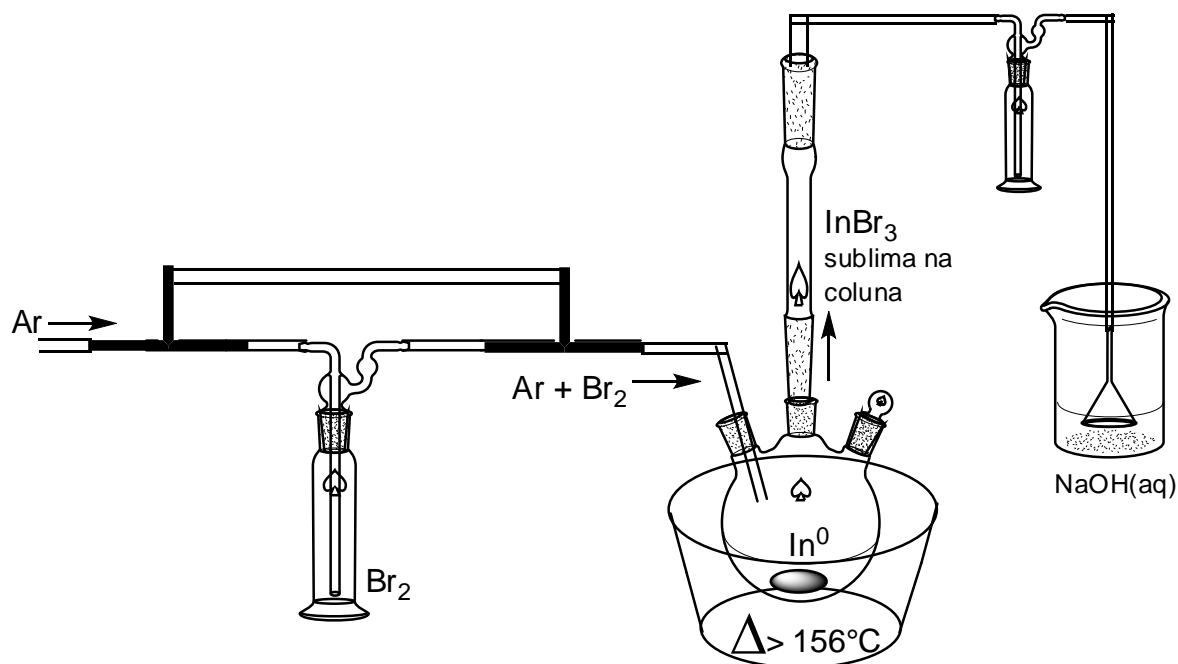


Figura 38. Síntese de InBr_3 .

4.3 Procedimento geral para a preparação das 1,4-dicetonas (2a-j)⁵⁴

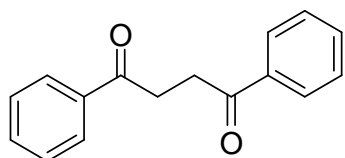
As 1,4-dicetonas (**2a-j**) foram preparadas conforme o procedimento descrito a seguir. Para as 1,4-dicetonas simétricas, InBr (1 mmol) foi adicionado sobre uma solução da α,α -dicloroacetona (0,5 mmol) em 2 mL de THF anidro em um tubo Schlenk. No caso das 1,4-dicetonas não simétricas, InBr (1 mmol) foi adicionado sobre uma solução da α,α -dicloroacetona com R^1 (0,25 mmol) e da α,α -dicloroacetona com R^2 (0,25 mmol) em 2 mL de THF anidro em um tubo Schlenk. Em ambos os casos, a mistura foi mantida em agitação magnética por aproximadamente 24 horas, sob atmosfera inerte e em temperatura ambiente. Após o consumo completo do InBr (observado pelo desaparecimento da característica cor vermelha), a evolução da

⁵⁴ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, 7, 1187.

reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Adicionou-se 10 mL de uma solução de ácido clorídrico 0,1 mol/L (além da hidrólise dos organometálicos, serve para solubilizar na fase aquosa os sais de índio(III) formados), extraiu-se com diclorometano ou acetato de etila (3 x 15 mL) e secou-se o extrato orgânico com sulfato de magnésio ou sulfato de sódio. Filtrou-se a mistura e evaporou-se o solvente em rota-evaporador. Purificou-se os compostos por coluna cromatográfica em sílica gel eluída com hexano e acetato de etila.

Monocristais do composto **2c**, adequados para difração de raios X, foram obtidos a partir da recristalização em uma solução de hexano/CH₂Cl₂. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada estão na Tabela 9 (seção 4.9).

Composto 2a: 1,4-Difenil-1,4-butanodiona



Rendimento: 90%; p.f. = 142-144 °C.

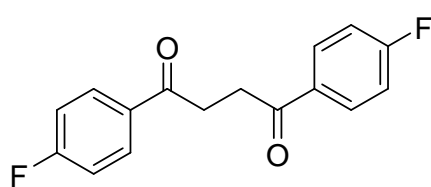
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,95 (m, 4 H); 7,43 (m, 6 H); 3,38 (s, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 198,64; 136,79; 133,11; 128,57; 128,10; 32,67.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 238 (10) [M]⁺, 105 (100).

Análise elementar calculada para C₁₆H₁₄O₂ (%): C= 80,65; H= 5,92. Experimental (%): C= 80,16; H= 5,83.

Composto 2b: 1,4-Bis(4'-fluorofenil)-1,4-butanodiona



Rendimento: 72%; p.f. = 141-143 °C.

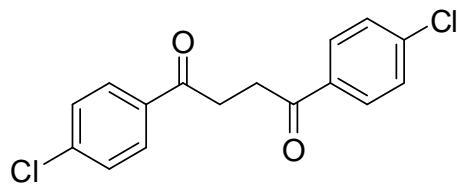
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,07 (m, 4 H); 7,15 (m, 4 H); 3,43 (s, 4 H).

RMN ¹³C (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 (70 eV, EI): m/z (%) = 274 (6) [M]⁺, 151 (11), 123 (100), 95 (38).

Composto 2c: 1,4-Bis(4'-clorofenil)-1,4-butanodiona



Rendimento: 72%; p.f. = 147-149 °C.

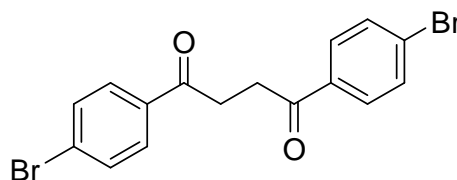
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 4 H);
7,41(d, *J* = 8,5 Hz, 4 H); 3,42 (s, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 197,29; 139,68; 135,01;
129,52; 128,94; 32,46.

MS (70 eV, EI, para ³⁵Cl): *m/z* (%) = 306 (10) [M]⁺, 167 (15), 139 (100), 111 (48).

Análise elementar calculada para C₁₆H₁₂Cl₂O₂ (%): C= 62,56; H= 3,94. Experimental (%): C= 62,26; H= 3,90.

Composto 2d: 1,4-Bis(4'-bromofenil)-1,4-butanodiona



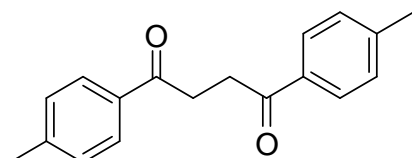
Rendimento: 87%; p.f. = 152-154 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 4 H);
7,63(d, *J* = 8,7 Hz, 4 H); 3,42 (s, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 197,51; 135,26; 131,94;
129,62; 128,42; 32,42.

MS (70 eV, EI, para ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 394 (2) [M]⁺, 211 (7), 183 (100), 155 (27).

Composto 2e: 1,4-Bis(4'-metilfenil)-1,4-butanodiona



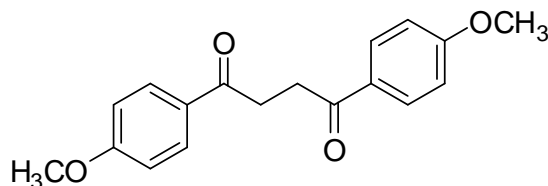
Rendimento: 73%; p.f. = 146-149 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 4 H); 7,27(d,
J = 8,0 Hz, 4 H); 3,43 (s, 4 H); 2,42 (s, 6 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 198,40; 143,84; 134,35; 129,23; 128,22; 32,50; 21,63.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 266 (14) [M]⁺, 147 (9), 119 (100), 91 (38).

Composto 2f: 1,4-Bis(4'-metoxifenil)-1,4-butanodiona



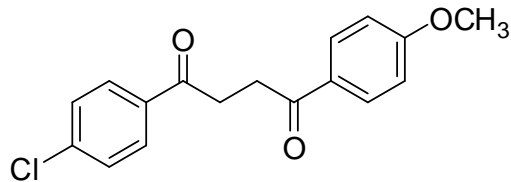
Rendimento: 60%; p.f. = 150-152 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 4
H); 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 4 H); 3,88 (s, 6 H);
3,40 (s, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 197,42; 163,46; 130,36; 129,88; 113,67; 55,43; 32,28.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 298 (7) [M]⁺, 135(100).

Composto 2g: 1-(4'-Clorofenil)-4-(4'-metóxi-fenil)-1,4-butanodiona



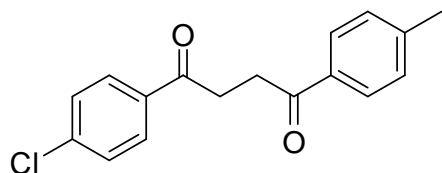
Rendimento: 71%; p.f. = 132-134 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,99 (m, 4 H); 7,45 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H); 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H); 3,88 (s, 3 H); 3,40 (s, largo, 4 H).

RMN ¹³C (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.

MS (70 eV, EI, para ³⁵Cl): m/z (%) = 302 (3) [M]⁺, 163 (5), 135(100), 111 (7), 77 (16).

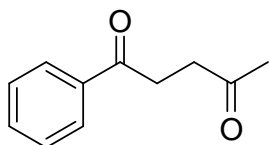
Composto 2h: 1-(4'-Clorofenil)-4-(4'-metilfenil)-1,4-butanodiona



Rendimento: 47% (determinado por RMN).

MS (70 eV, EI, para ³⁵Cl) = m/z (%): 286 (10) [M]⁺, 147 (10), 139 (41), 119 (100), 111 (21), 91 (48).

Composto 2i: 1-Fenil-1,4-pentanodiona



Rendimento: 62%; óleo.

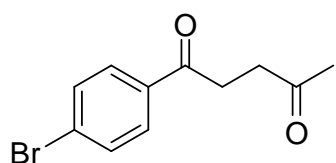
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,99 (m, 2 H); 7,50 (m, 3 H); 3,21 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H); 2,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 2 H); 2,19 (s, 3 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 207,40; 198,52; 136,56; 133,16; 128,56;

128,02; 37,02; 32,38; 30,11.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 176 (3) [M]⁺, 161 (18), 105(100), 77 (52), 43 (23).

Composto 2j: 1-(4'-Bromofenil)-1,4-pentanodiona



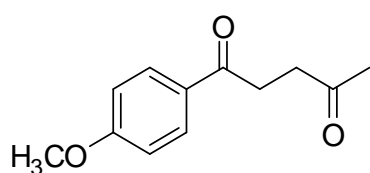
Rendimento: 53%; p.f. = 71-73 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7.84 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); 3,22 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 2,88 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 2,25 (s, 3 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 207,03; 197,46; 135,37; 131,87; 129,54; 128,87; 36,96; 32,28; 30,00.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 254 (5) [M]⁺, 239 (11), 183(100), 155 (34), 43(77).

Composto 2k: 1-(4'-Metóxi-fenil)-1,4-pentanodiona

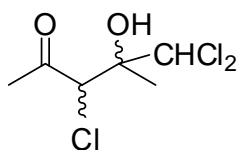


Rendimento: 48%; óleo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,91-7,87 (m, 2 H); 6,88-6,84 (m, 2 H); 3,79 (s, 3 H); 3,16 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,79 (t, J = 6,3 Hz, 2 H); 2,18 (s, 3 H).

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 206 (7) [M]⁺, 163 (3), 135 (100), 107 (11), 92 (11), 43 (11).

Composto 3: (*syn+anti*)-3,5,5-tricloro-4-hidróxi-4-metil-2-pentanona



Rendimento: 60%; óleo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,44 (s, 1,5 H); 1,48 (s, 1,5 H); 2,36 (s, 1,5 H); 2,37 (s, 1,5 H); 3,20-3,30 (s, largo, 1 H); 4,49 (s, 0,5 H); 4,62 (s, 0,5 H); 5,88 (s, 0,5 H); 6,01 (s, 0,5 H).

RMN ¹³C (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.

4.4 Procedimento geral para a preparação dos derivados α-cloro-β-hidróxi-cetonas (4a-m)⁵⁵

O procedimento descrito a seguir considera a estequiometria de 1:1:1:1 da α,α-diclorocetona:aldeído:InBr:H₂O. Os procedimentos dos demais experimentos são idênticos, alterando apenas as proporções molares dos reagentes.

Em um tubo Schlenk, previamente flambado sob vácuo, foram dissolvidos 1 mmol do aldeído e 1 mmol da α,α-diclorocetona em 2 mL de THF anidro. Sobre esta solução, adicionou-se 195 mg de InBr (1 mmol) e 20 μL de H₂O destilada (~ 1 mmol). A mistura ficou em agitação magnética, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte durante 10 horas. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H₂O e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). Secou-se o extrato orgânico com Na₂SO₄, filtrou-se e evaporou-se o solvente em rota-evaporador. Os produtos foram purificados por

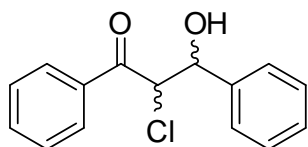
⁵⁵ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, *4*, 605.

coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila.

Todos os derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas (**4**) foram isolados por coluna cromatográfica como uma mistura de diastereoisômeros (exceto **4d**). Os dados de RMN correspondem à fração principal contendo a mistura dos diastereoisômeros *syn+anti-4*. Porém, a razão diastereoisomérica descrita na Tabela 4 (seção 3.3) foi determinada pela soma de todas as frações contendo os diastereoisômeros.

Monocristais do composto *syn-4d*, adequados para difração de raios X, foram obtidos a partir da recristalização em uma solução de hexano/CH₂Cl₂. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada estão na Tabela 9 (seção 4.9).

Composto 4a: 2-Cloro-1,3-difenil-3-hidróxi-1-propanona

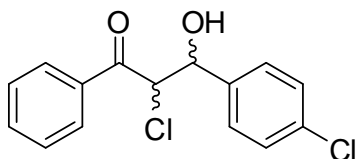


Rendimento: 73%; *syn:anti* = 4:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,28 (s, largo, 1 H); 5,05 (d, J = 8,5 Hz, 0,2 H, *anti*); 5,14–5,17 (m, 1 H); 5,22 (d, J = 5,8 Hz, 0,8 H, *syn*); 7,12–7,46 (m, 8 H); 7,72–7,89 (m, 2 H).

RMN ¹³C (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.

Composto 4b: 2-Cloro-3-(4'-clorofenil)-1-fenil-3-hidróxi-1-propanona



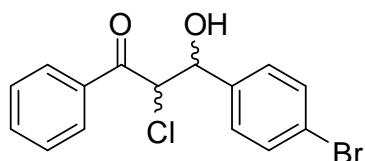
Rendimento: 79%; *syn:anti* = 3:2.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,2–3,7 (s, largo, 1 H); 4,97 (d, J = 8,4 Hz, 0,4 H, *anti*); 5,1 (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).

RMN ¹³C (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.

Análise elementar calculada para C₁₅H₁₂Cl₂O₂ (%): C= 61,04; H= 4,10. Experimental (%): C= 61,74; H= 4,46.

Composto 4c: 3-(4'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenil-3-hidróxi-1-propanona

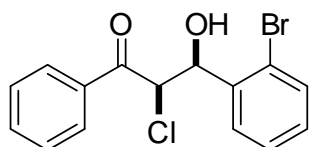


Rendimento: 71%; *syn:anti* = 4:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,9–3,4 (s, largo, 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).

RMN ¹³C (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.

Composto *syn*-4d: *syn*-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenil-3-hidróxi-1-propanona

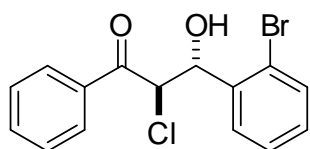


Rendimento: 42% (*syn+anti* = 84%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,09 (s, largo, 1 H); 5,53 (d, *J* = 1,75 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.

Composto *anti*-4d: *anti*-3-(2'-Bromofenil)-2-cloro-1-fenil-3-hidróxi-1-propanona

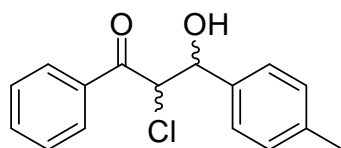


Rendimento: 42% (*syn+anti* = 84%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,0–4,0 (s, largo, 1 H); 5,43 (d, *J* = 6,25 Hz, 1 H); 5,63 (d, *J* = 6,25 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; 128,73; 128,85; 129,83; 132,88; 134,18; 134,74; 138,16; 194,39.

Composto 4e: 2-Cloro-1-fenil-3-hidróxi-3-(4'-metilfenil)-1-propanona

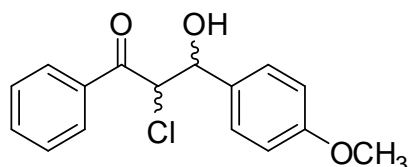


Rendimento: 71%; *syn:anti* = 4:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,23 (s, 2,4 H, *syn*); 2,29 (s, 0,6 H, *anti*); 2,9–3,3 (s, largo, 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).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 21,10; 57,62; 61,49; 73,21; 74,63; 126,78; 127,13; 128,76; 128,89; 129,06; 129,14; 134,08; 134,35; 135,65; 138,21; 194,14; 194,56.

Composto 4f: 2-Cloro-1-fenil-3-hidróxi-3-(4'-metóxi-fenil)-1-propanona

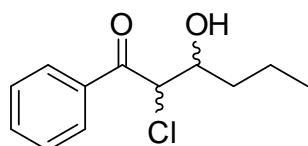


Rendimento: 58%; *syn:anti* = 3:2.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,40–3,60 (s, largo, 1 H); 3,71 (s, 1,8 H, *syn*); 3,78 (s, 1,2 H, *anti*); 5,19 (d, *J* = 8,5 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).

RMN ¹³C (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.

Composto 4g: 2-Cloro-1-fenil-3-hidróxi-1-hexanona

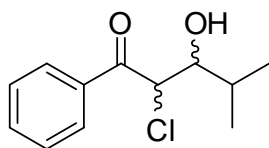


Rendimento: 57%; *syn:anti* = 4:1.

RMN ¹H (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).

RMN ¹³C (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.

Composto 4h: 2-Cloro-1-fenil-3-hidróxi-4-metil-1-pentanona

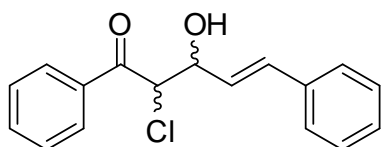


Rendimento: 53%; *syn:anti* = 4:1.

RMN ¹H (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 (s, largo, 1 H); 3,76 (dd, *J* = 7,2 e 3,4 Hz, 0,8 H, *syn*); 4,02 (dd, *J* = 8,6 e 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).

RMN ¹³C (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.

Composto 4i: (*E*)-2-Cloro-1,5-difenil-3-hidróxi-4-penten-1-ona

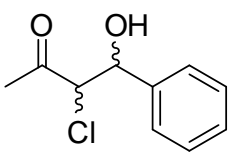


Rendimento: 49%; *syn:anti* = 1:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,40–3,20 (s, largo, 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 e 6,2 Hz, 0,5 H); 6,32 (dd, *J* = 15,8 e 6,2 Hz, 0,5 H); 6,69 (s, 0,5 H); 6,77 (s, 0,5 H); 7,16–7,59 (m, 8 H); 7,90–7,98 (m, 2 H).

RMN ¹³C (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.

Composto 4j: 3-Cloro-4-fenil-4-hidróxi-2-butanona

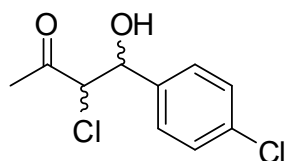


Rendimento: 70%; *syn:anti* = 3:2.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,15 (s, 1,8 H, *syn*); 2,23 (s, 1,2 H, *anti*); 3,24 (s, largo, 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).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 27,35; 28,14; 64,54; 68,51; 73,48; 74,82; 126,33; 126,89; 128,33; 128,37; 128,53; 138,78; 138,89; 203,12; 203,21.

Composto 4k: 3-Cloro-4-(4'-clorofenil)-4-hidróxi-2-butanona



Rendimento: 77%; *syn:anti* = 3:2.

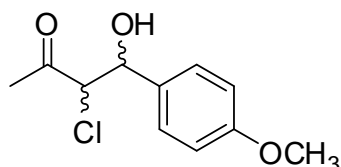
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,20 (s, 1,8 H, *syn*); 2,25 (s, 1,2 H, *anti*); 3,20 (s, largo, 1 H); 4,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,4 H, *anti*); 4,29 (d, *J* = 4,4 Hz, 0,6 H, *syn*); 4,89 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,4 H, *anti*); 5,11 (d, *J* = 4,4 Hz, 0,6 H, *syn*); 7,18–7,30 (m, 4 H).

RMN ¹³C (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 (70 eV, EI, para ³⁵Cl): *m/z* (%) = 232 (1) [M]⁺, 197 (20), 141 (100), 77 (65).

Análise elementar calculada para C₁₀H₁₀Cl₂O₂ (%): C= 51,53; H= 4,32. Experimental (%): C= 52,55; H= 4,81.

Composto 4l: 3-Cloro-4-hidróxi-4-(4'-metóxi-fenil)-2-butanona

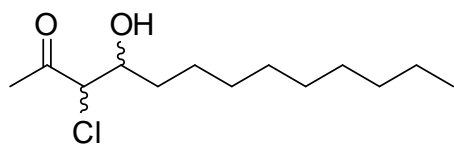


Rendimento: 48%; *syn:anti* = 1:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,11 (s, 1,5 H); 2,22 (s, 1,5 H); 2,95 (s, largo, 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).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 27,30; 28,19; 55,10; 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.

Composto 4m: 3-Cloro-4-hidróxi-2-tridecanona



Rendimento: 48%; *syn:anti* = 1:1.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,78 (t, *J* = 6,0 Hz, 3 H); 1,17–1,65 (m, 16 H); 2,20–2,35 [sinais sobrepostos = 2,27 (s); 2,28 (s); 2,20–2,35 (s, largo); 4 H]; 3,88 (td, *J* = 7,5 e 3,1 Hz, 0,5 H); 3,97–4,04 (m, 1 H); 4,14 (d, *J* = 3,1 Hz, 0,5 H).

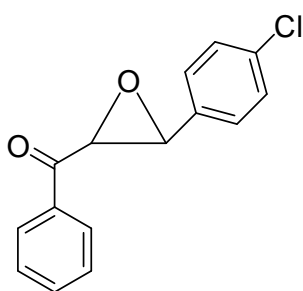
RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 14,02; 14,06; 22,61; 25,14; 25,43; 29,23; 29,31; 29,36; 29,44; 29,50; 31,82; 33,01; 34,04; 65,14; 68,40; 71,57; 72,38; 203,55; 204,16.

4.5 Procedimento geral para a preparação das epóxi-cetonas (**5b,d,e**)⁵⁵

Em um tubo Schlenk, previamente flambado sob vácuo, foram dissolvidos 0,25 mmol da mistura de diastereoisômeros dos derivados α -cloro- β -hidróxi-cetonas (**4**) (exceto o composto **4d**, que teve os seus diastereoisômeros previamente separados) em 2 mL de metanol anidro. Sobre esta solução adicionou-se 105 μ L (0,75 mmol) de Et₃N destilada. A mistura ficou em agitação magnética à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte durante 20 horas. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H₂O (para separar da fase orgânica o sal Et₃NHCl formado na reação) e extraiu-se com de acetato de etila (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e o solvente evaporado. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/Et₃N 100:1.

Monocristais do composto **5d**, adequados para difração de raios X, foram obtidos a partir da recristalização em uma solução de hexano/CH₂Cl₂. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento da estrutura cristalina calculada estão na Tabela 10 (seção 4.9).

Composto **5b**: *trans*-2-Benzoil-3-(4'-clorofenil)-oxirana



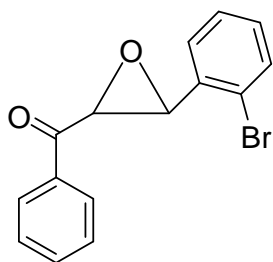
Rendimento: 80%.

RMN ¹H (CDCl₃): 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).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 58,52; 60,80; 127,05; 128,24; 128,80; 128,90; 133,95; 134,00; 134,80; 135,30; 192,60.

MS (70 eV, EI, para ³⁵Cl): m/z (%) = 258 (23) [M]⁺, 125 (38), 105 (97), 77 (100).

Composto 5d: *trans*-2-Benzoil-3-(2'-bromofenil)-oxirana



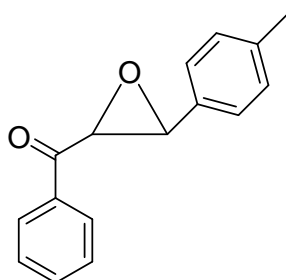
Rendimento: 81% (partindo de *syn*-**4d**); 88% (de *anti*-**4d**).

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,08$ (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 ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 59,21$; 59,99; 122,48; 126,41; 127,78; 128,40; 128,79; 130,00; 132,42; 133,99; 135,33; 135,40;

192,69.

Composto 5e: *trans*-2-Benzoil-3-(4'-metilfenil)-oxirana



Rendimento: 60%.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 2,29$ (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).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 21,18$; 59,36; 61,01; 125,73; 128,28;

128,80; 129,40; 132,44; 133,85; 135,50; 139,98; 193,15.

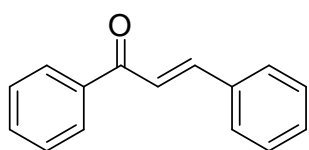
MS (70 eV, EI, para ^{35}Cl): m/z (%) = 238 (25) $[\text{M}]^+$, 105 (97), 77 (100).

4.6 Procedimento geral para a preparação das cetonas (*E*)- α,β -insaturadas (**6**)⁵⁶

Em um tubo Schlenk equipado com um condensador de refluxo, previamente flambados sob vácuo, foram dissolvidos 0,5 mmol da α,α -dicloroacetona e 0,5 mmol do aldeído em 2 mL de THF anidro. Nas reações com aldeído alifático foi utilizado um excesso de 25% do mesmo. Sobre esta solução, adicionou-se 195 mg de InBr (1 mmol). A mistura ficou em agitação magnética, com aquecimento em temperatura de refluxo e sob atmosfera inerte por 14 horas. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H_2O e extraiu-se com acetato de etila (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e evaporado. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila.

⁵⁶ Peppe, C.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, 691, 5856.

Composto 6a: (*E*)-1,3-Difenil-2-propenona



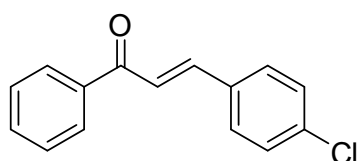
Rendimento: 77%; p.f. = 53-55° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,39–7,67 (m, 8 H); 7,54 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 7,83 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 8,01–8,06 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 121,82; 128,28; 128,32; 128,44; 128,77; 130,37; 132,62; 134,65; 137,97; 144,60; 190,24.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 208 (100) [M]⁺, 131 (76), 103 (76), 77 (100), 51 (69).

Composto 6b: (*E*)-3-(4'-Clorofenil)-1-fenil-2-propenona



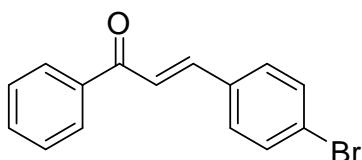
Rendimento: 78%; p.f. = 109-111° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 7,51 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H); 7,49–7,62 (m, 5 H); 7,76 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H); 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 122,42; 128,47; 128,65; 129,22; 129,56; 132,91; 133,34; 136,40; 137,98; 143,29; 190,22.

MS (70 eV, EI, para ³⁵Cl): *m/z* (%) = 242 (79) [M]⁺, 207 (50), 165 (41), 105 (53), 77 (100).

Composto 6c: (*E*)-3-(4'-Bromofenil)-1-fenil-2-propenona



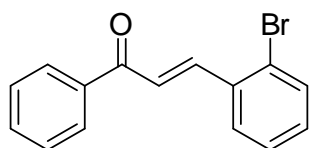
Rendimento: 66%; p.f. = 117-119° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,44 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 7,38–7,55 (m, 7 H); 7,67 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 7,91–7,96 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 122,63; 124,77; 128,47; 128,65; 129,75; 132,20; 132,90; 133,84; 138,04; 143,32; 190,20.

MS (70 eV, EI, para ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 286 (38) [M]⁺, 207 (57), 105 (57), 77 (100).

Composto 6d: (*E*)-3-(2'-Bromofenil)-1-fenil-2-propenona



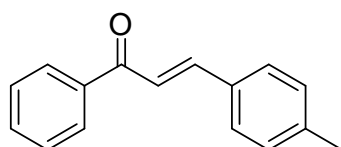
Rendimento: 64%; p.f. = 87-89° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 7,13–7,30 (m, 2 H); 7,35 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 7,40–7,68 (m, 5 H); 7,92–7,97 (m, 2 H); 8,06 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 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 (70 eV, EI, para ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 286 (5) [M]⁺, 207 (100), 105 (16), 77 (37), 51 (21).

Composto 6e: (*E*)-1-Fenil-3-(4'-metilfenil)-2-propenona



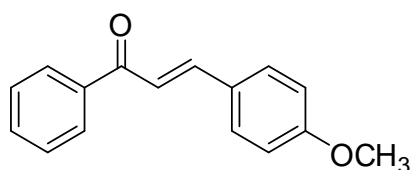
Rendimento: 56%; p.f. = 93-95° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,40 (s, 3 H); 7,24 (d, 2 H); 7,50 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H); 7,48–7,61 (m, 5 H); 7,81 (d, *J* = 15,8 Hz, 1 H); 8,01–8,05 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 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 (70 eV, EI): *m/z* (%) = 222 (33) [M]⁺, 207 (100), 145 (35), 115 (48), 105 (29), 77 (71).

Composto 6f: (*E*)-1-Fenil-3-(4'-metóxi-fenil)-2-propenona



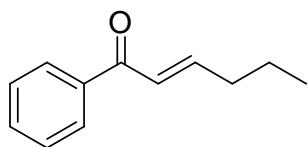
Rendimento: 55%; p.f. = 75-77° C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,75 (s, 3 H); 6,81–6,88 (m, 2 H); 7,33 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H); 7,34–7,55 (m, 5 H); 7,71 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H); 7,91–7,98 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 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 (70 eV, EI): *m/z* (%) = 238 (100) [M]⁺, 161 (58), 108 (46), 77 (86).

Composto 6g: (*E*)-1-Fenil-2-hexenona



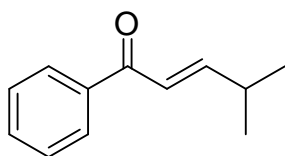
Rendimento: 60%; óleo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 3 H); 1,44 (sex, *J* = 7,4 Hz, 2 H); 2,18 (qd, *J* = 6,8 Hz, 1,0 Hz, 2 H); 6,77 (dt, *J* = 15,4 Hz, 1,0 Hz, 1 H); 6,96 (dt, *J* = 15,4 Hz, 6,8 Hz, 1 H); 7,30–7,48 (m, 3 H); 7,80–7,86 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 13,58; 21,27; 34,65; 125,86; 128,33; 132,40; 137,83; 149,61; 190,68.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 174 (100) [M]⁺, 159 (36), 145 (100), 131 (84), 105 (100), 77 (100), 55 (100).

Composto 6h: (*E*)-1-Fenil-4-metil-2-pentenona



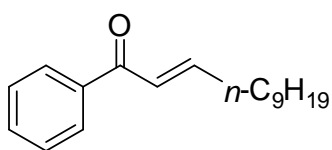
Rendimento: 57%; óleo.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); 2,36–2,58 (m, 1 H); 6,73 (dd, *J* = 15,5 Hz, 1,1 Hz, 1 H); 6,95 (dd, *J* = 15,5 Hz, 6,5 Hz, 1 H); 7,32–7,50 (m, 3 H); 7,81–7,89 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 21,27; 31,40; 122,97; 128,38; 128,40; 132,45; 137,98; 155,90; 191,18.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 174 (86) [M]⁺, 159 (53), 145 (17), 131 (26), 105 (100), 77 (100).

Composto 6i: (*E*)-1-Fenil-2-dodecenona



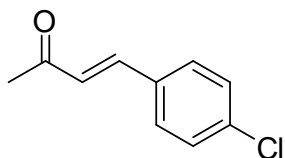
Rendimento: 62%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 3 H); 1,14–1,33 (m, 12 H); 1,37–1,53 (m, 2 H); 2,24 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H); 6,79 (d, *J* = 15,7 Hz, 1 H); 7,00 (dt, *J* = 15,7 Hz, 6,6 Hz, 1 H); 7,30–7,50 (m, 3 H); 7,83–7,90 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 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 (70 eV, EI): *m/z* (%) = 258 (22) [M]⁺, 159 (74), 133 (79), 120 (100), 105 (100), 77 (100), 55 (69).

Composto 6j: (*E*)-4-(4'-Clorofenil)-3-butenona

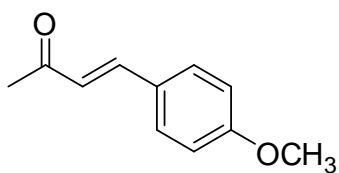


Rendimento: 33%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,37 (s, 3 H); 6,67 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H); 7,33–7,50 (m, 4 H); 7,47 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 27,57; 127,44; 129,19; 129,32; 132,90; 136,37; 141,76; 197,94.

Composto 6k: (*E*)-4-(4'-Metóxi-fenil)-3-butenona



Rendimento: 32%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,35 (s, 3 H); 3,83 (s, 3 H); 6,60 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H); 6,85–6,94 (m, 2 H); 7,47 (d, *J* = 16,3 Hz, 1 H); 7,40–7,53 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 27,32; 55,32; 114,37; 124,94; 126,97; 129,89; 143,21; 161,54; 198,37.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 176 (40) [M]⁺, 161 (100), 133 (36), 118 (18), 89 (24).

4.7 Procedimento geral para a preparação dos ciclopropanos (7a-j) e do dihidrofurano (8)⁵⁷

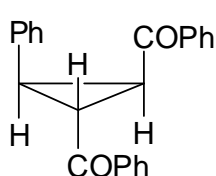
Em um tubo Schlenk equipado com um condensador de refluxo, previamente flambados sob vácuo, foram dissolvidos 1 mmol da α,α -dicloroacetona e 0,5 mmol do aldeído em 3 mL de THF anidro e, sobre esta solução adicionou-se 293 mg de InBr (1,5 mmol) (Método A). Pelo outro método (Método B) foram dissolvidos 0,5 mmol da α,α -dicloroacetona e 0,75 mmol do alceno em 3 mL de THF anidro e, sobre esta solução adicionou-se 150 mg de InBr (0,75 mmol). Em ambos os casos, a mistura ficou em agitação magnética, sob atmosfera inerte, com aquecimento em temperatura de refluxo por 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 diclorometano (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e

⁵⁷ Peppe, C.; das Chagas, R. P.; Burrow, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 3441.

evaporado. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila.

Monocristais do composto **7b**, adequados para difração de raios X, foram obtidos a partir da recristalização em uma solução de MeOH e, monocristais dos compostos **7i** e **8** foram obtidos da recristalização em uma solução de hexano/CH₂Cl₂. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas estão nas Tabelas 10 e 11 (seção 4.9).

Composto 7a: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-fenil-ciclopropano



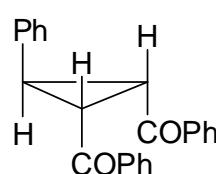
Rendimento: 53% (**7a+7'a** = 71%, 3:1); p.f = 115-117 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,47 (dd, *J* = 6,0 e 10 Hz, 1 H); 3,69 (dd, *J* = 5,0 e 10 Hz, 1 H); 4,17 (dd, *J* = 5,0 e 6,0 Hz, 1 H); 7,00–7,22 (m, 5 H); 7,25–7,58 (m, 6 H); 7,84–7,94 (m, 2 H); 8,01–8,12 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 29,75; 37,40; 37,99; 127,23; 128,22; 128,27; 128,40; 128,57; 128,68; 128,73; 133,18; 133,50; 134,27; 137,02; 137,44; 193,64; 197,32.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 326 (1) [M]⁺, 221 (100), 203 (11), 143 (5), 115 (35), 105 (100), 77 (100).

Composto 7'a: *t*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-fenil-ciclopropano



Rendimento: 18% (**7a+7'a** = 71%, 3:1); p.f = 148-150 °C.

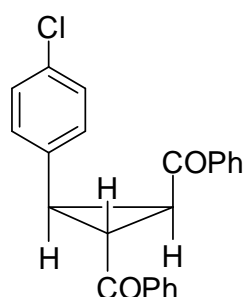
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,31 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 3,47 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H); 7,17–7,49 (m, 11 H); 7,88–7,97 (m, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 31,25; 36,86; 126,59; 128,33; 128,53; 128,85;

127,21; 133,02; 137,40; 138,59; 194,17.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 221 (100), 203 (6), 115 (22), 105 (94), 77 (63).

Composto 7b: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-clorofenil)-ciclopropano



Rendimento: 60% (**7b+7'b** = 75%, 4:1); p.f = 140-141 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,43 (dd, *J* = 6,0 e 9,9 Hz, 1 H); 3,69 (dd, *J* = 5,0 e 9,9 Hz, 1 H); 4,13 (dd, *J* = 5,0 e 6,0 Hz, 1 H); 7,10 (s, largo, 4 H); 7,27–7,60 (m, 6 H); 7,80–7,96 (m, 2 H); 8,00–8,11 (m, 2 H).

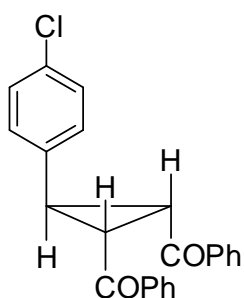
RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 29,85; 36,97; 37,26; 128,26; 128,40;

128,42; 128,67; 128,79; 130,05; 132,85; 133,11; 133,37; 133,62; 136,91; 137,32; 193,46; 196,95.

MS (70 eV, EI, para ^{35}Cl): m/z (%) = 255 (67), 220 (9), 192 (6), 115 (10), 105 (100), 77 (72).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (%): C= 76,56; H= 4,75. Experimental (%): C= 76,31; H= 4,52.

Composto 7'b: *t*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-clorofenil)-ciclopropano



Rendimento: 15% (**7b+7'b** = 75%, 4:1); p.f = 158-160 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,29 (d, J = 6,2 Hz, 2 H); 3,44 (t, J = 6,2 Hz, 1 H); 7,13–7,52 (m, 10 H); 7,83–7,95 (m, 4 H).

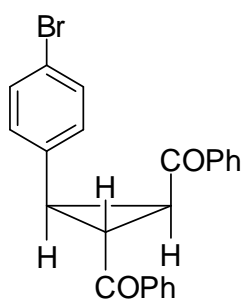
RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 30,33; 36,79; 127,87; 128,28; 128,58; 128,94; 132,95; 133,23; 136,95; 136,98; 193,91.

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 255 (86), 220 (23), 192 (8), 115 (11),

105 (100), 77 (67).

Análise elementar calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$ (%): C= 76,56; H= 4,75. Experimental (%): C= 76,74; H= 4,62.

Composto 7c: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-bromofenil)-ciclopropano



Rendimento: 27% (**7c+7'c** = 40%, 2:1); p.f = 161-163 °C.

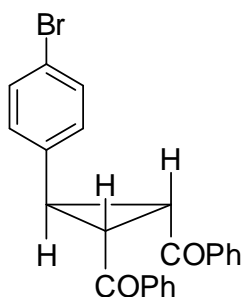
RMN ^1H (CDCl_3): δ = 3,42 (dd, J = 6,0 e 10,0 Hz, 1 H); 3,69 (dd, J = 5,0 e 10,0 Hz, 1 H); 4,13 (dd, J = 5,0 e 6,0 Hz, 1 H); 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 2 H); 7,24–7,60 (m, 8 H); 7,85-7,94 (m, 2 H); 8,01–8,10 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): δ = 29,79; 37,03; 37,22; 121,26; 128,27;

128,41; 128,68; 128,80; 130,40; 131,36; 133,36; 133,40; 133,64; 136,89; 137,29; 193,45; 196,95.

MS (70 eV, EI, para ^{79}Br): m/z (%) = 299 (50), 220 (14), 192 (15), 115 (16), 105 (100), 77 (59).

Composto 7'c: *t*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-bromofenil)-ciclopropano



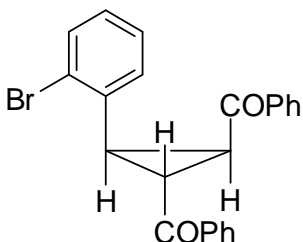
Rendimento: 13% (**7c+7'c** = 40%, 2:1); p.f = 170-172 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,28 (d, *J* = 6,3 Hz, 2 H); 3,44 (t, *J* = 6,3 Hz, 1 H); 7,07–7,15 (m, 2 H); 7,31–7,51 (m, 8 H); 7,88–7,92 (m, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 30,41; 36,76; 121,00; 128,24; 128,30; 128,60; 131,93; 133,25; 136,99; 137,56; 193,89.

MS (70 eV, EI, para ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 299 (47), 220 (25), 192 (16), 115 (15), 105 (100), 77 (63).

Composto 7d: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(2'-bromofenil)-ciclopropano



Rendimento: 30%; p.f = 144-146 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,53 (dd, *J* = 6,4 e 9,5 Hz, 1 H); 3,87 (dd, *J* = 4,6 e 9,5 Hz, 1 H); 4,14 (dd, *J* = 4,6 e 6,4 Hz, 1 H); 6,96–7,06 (m, 1 H); 7,15–7,60 (m, 9 H); 7,96–8,10 (m, 4 H).

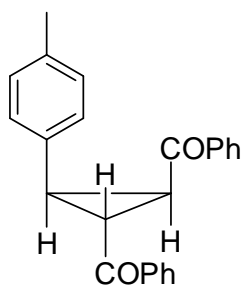
RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 31,43; 36,45; 38,95; 126,03; 129,98;

128,47; 128,49; 128,63; 128,80; 128,85; 130,64; 132,59; 133,24; 133,63; 133,92; 136,93; 137,24; 193,81; 196,80.

MS (70 eV, EI, para ⁷⁹Br): *m/z* (%) = 325 (15), 299 (29), 220 (13), 192 (13), 115 (12), 105 (100), 77 (58).

Análise elementar calculada para C₂₃H₁₇BrO₂ (%): C= 68,16; H= 4,23. Experimental (%): C= 68,50; H= 4,27.

Composto 7e: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-metilfenil)-ciclopropano



Rendimento: 34% (**7e+7'e** = 48%, 5:2); p.f = 135-136 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3 H); 3,44 (dd, *J* = 6,0 e 9,9 Hz, 1 H); 3,68 (dd, *J* = 4,9 e 9,9 Hz, 1 H); 4,15 (dd, *J* = 4,9 e 6,0 Hz, 1H); 6,93 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H); 7,27–7,56 (m, 6 H); 7,84–7,94 (m, 2 H); 8,01–8,11 (m, 2 H).

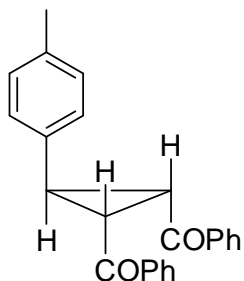
RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 21,01; 29,89; 37,44; 37,91; 128,29; 128,40;

128,55; 128,57; 128,73; 128,96; 131,21; 133,14; 133,46; 136,86; 137,08; 137,54; 193,79; 197,43.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 340 (1) [M]⁺, 235 (100), 129 (6), 115 (12), 105 (92), 77 (49).

Análise elementar calculada para C₂₄H₂₀O₂ (%): C= 84,68; H= 5,92. Experimental (%): C= 84,91; H= 5,33.

Composto 7'e: *t*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-metilfenil)-ciclopropano



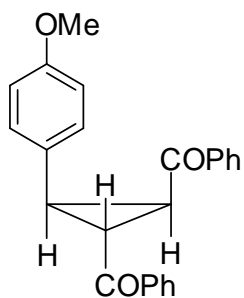
Rendimento: 14% (**7e+7'e** = 48%, 5:2); p.f = 153-155 °C.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 2,29 (s, 3 H); 3,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H); 3,43 (t, *J* = 6,0 Hz, 1 H); 7,05–7,15 (m, 4 H); 7,30–7,37 (m, 4 H); 7,42–7,48 (m, 2 H); 7,88–7,94 (m, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 21,06; 31,10; 36,85; 126,41; 128,32; 128,53; 129,50; 133,07; 135,40; 136,94; 137,21; 194,43.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 340 (1) [M]⁺, 235 (100), 129 (8), 115 (14), 105 (85), 77 (52).

Composto 7f: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(4'-metóxi-fenil)-ciclopropano



Rendimento: 40%; p.f = 93-96 °C.

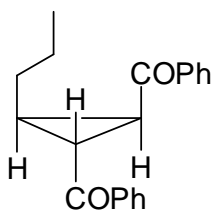
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 3,42 (dd, *J* = 6,1 e 9,8 Hz, 1 H); 3,62 (s, 3 H); 3,67 (dd, *J* = 5,0 e 9,8 Hz, 1 H); 4,12 (dd, *J* = 5,0 e 6,1 Hz, 1 H); 6,62–6,68 (m, 2 H); 7,02–7,11 (m, 2 H); 7,30–7,55 (m, 6 H); 7,84–7,93 (m, 2 H); 8,00–8,08 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 29,97; 37,46; 37,58; 55,05; 113,64; 126,20; 128,24; 128,36; 128,55; 128,69; 129,71; 133,12; 133,43; 137,05; 137,50; 158,64; 193,78; 197,37.

MS (70 eV, EI): *m/z* (%) = 356 (1) [M]⁺, 251 (100), 115 (8), 105 (77), 77 (43).

Análise elementar calculada para C₂₄H₂₀O₃ (%): C= 80,88; H= 5,66. Experimental (%): C= 81,31; H= 5,02.

Composto 7g: *c*-1,*t*-2-Dibenzoil-*r*-3-(*n*-propil)-ciclopropano



Rendimento: 62%; óleo.

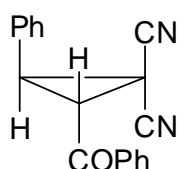
RMN ¹H (CDCl₃): δ = 0,75 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); 1,13–1,33 (m, 2 H); 1,41–1,55 (m, 2 H); 2,18–2,26 (m, 1 H); 3,42 (dd, *J* = 4,6 e 9,6 Hz, 1 H); 3,48 (dd, *J* = 4,6 e 5,8 Hz, 1 H); 7,35–7,41 (m, 4 H); 7,44–7,50 (m, 2 H); 7,95–7,99 (m, 4 H).

(m, 2 H); 7,95–7,99 (m, 4 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 13,63; 22,48; 27,87; 31,57; 35,10; 35,28; 128,17; 128,19; 128,52; 128,53; 133,09; 133,15; 137,04; 137,57; 195,76; 197,78.$

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 292 (3) $[\text{M}]^+$, 187 (100), 170 (8), 145 (6), 105 (100), 77 (100).

Composto 7h: *trans*-2-Benzoil-3-fenil-1,1-dicianociclopropano



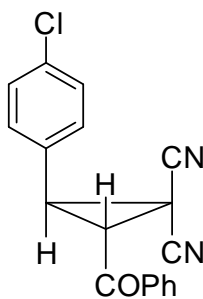
Rendimento: 61%; p.f = 129-130 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,83$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); $3,99$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); $7,28-7,70$ (m, 8 H); $8,01-8,05$ (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 15,20; 35,49; 38,62; 111,54; 112,14; 128,29; 128,70; 129,27; 129,28; 129,41; 129,77; 135,04; 135,34; 188,84.$

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 140 (8), 105 (100), 77 (89).

Composto 7i: *trans*-2-Benzoil-3-(4'-clorofenil)-1,1-dicianociclopropano



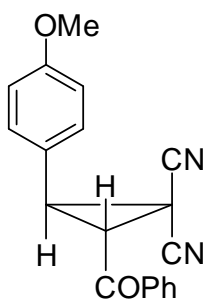
Rendimento: 77%; p.f = 179-180 °C.

RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,81$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); $3,95$ (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); $7,22-7,71$ (m, 7 H); $7,98-8,07$ (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 15,18; 35,53; 37,76; 111,25; 111,97; 127,93; 128,74; 129,37; 129,60; 129,68; 135,19; 135,23; 136,02; 188,48.$

MS (70 eV, EI, para ^{35}Cl): m/z (%) = 165 (3), 105 (100), 77 (49).

Composto 7j: *trans*-2-Benzoil-3-(4'-metóxi-fenil)-1,1-dicianociclopropano



Rendimento: 33%; p.f = 160-162 °C (decomposição).

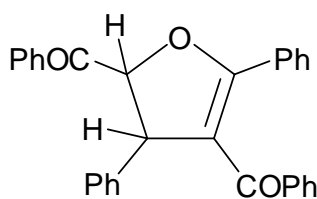
RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 3,76$ (s, 3 H); $3,79$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); $3,94$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H); $6,87-6,93$ (m, 2 H); $7,19-7,27$ (m, 2 H); $7,49-7,71$ (m, 3 H); $8,00-8,06$ (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 15,31; 35,70; 38,52; 55,37; 111,64; 112,35; 114,71; 121,11; 128,70; 129,29; 129,56; 135,02; 135,39; 160,61;$

$188,93.$

MS (70 eV, EI): m/z (%) = 302 (1) $[\text{M}]^+$, 105 (100), 77 (34).

Composto 8: *cis*-3,5-Dibenzoil-2,4-difenil-2,3-di-hidrofurano



Rendimento: 25%; p.f = 136-139 °C

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 5,16 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H); 6,37 (d, *J* = 10,5 Hz, 1 H); 6,88–7,06 (m, 9 H); 7,11–7,25 (m, 4 H); 7,33–7,41 (m, 5 H); 7,51–7,53 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 55,57; 86,46; 115,65; 127,25; 127,64; 127,72; 127,73; 128,03; 128,35; 128,46; 129,01; 129,35; 129,62; 130,43; 131,40; 133,23; 135,55; 137,01; 138,52; 165,87; 192,04; 194,13.

Análise elementar calculada para C₃₀H₂₂O₃ (%): C= 83,70; H= 5,15. Experimental (%): C= 83,53; H= 5,16.

4.8 Procedimento geral para a preparação dos ciclopropanos 9

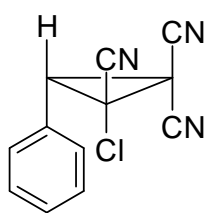
Procedimento para as reações com Cl₃CCN: em um tubo Schlenk equipado com um condensador de refluxo, previamente flambados sob vácuo, foram dissolvidos 0,5 mmol da tricloroacetona (73 mg, 51 μL) e 0,5 mmol do alceno em 3 mL de THF anidro e resfriou-se esta solução a -30 °C. Então adicionou-se 0,5 mmol de InBr (98 mg). A mistura ficou em agitação magnética, sob atmosfera inerte, a temperatura de -30° C até que o InBr fosse consumido. Posteriormente deixou-se a temperatura subir gradativamente até a temperatura ambiente e manteve-se a mistura em agitação por 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 diclorometano (3 x 15 mL). O extrato orgânico foi seco com Na₂SO₄, filtrado e evaporado. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila e posteriormente recristalizados em CH₂Cl₂/CHCl₃. Ao utilizar o 2-(*p*-nitrofenil)-1,1-dicianoetileno a ordem de adição dos reagentes foi alterada devido à reação de redução de grupos NO₂ pelo InBr; neste caso, primeiramente gerou-se o intermediário organoíndio pela reação entre a tricloroacetona e InBr e, após o consumo total do InBr adicionou-se o alceno. Diferentemente dos demais compostos, os espectros de RMN dos

compostos **9a-c** foram feitos utilizando acetona deuterada como solvente, devido à baixa solubilidade dos mesmos em CDCl_3 .

Procedimento para as reações envolvendo 2-dicloro-1,3-difenilpropanodiona, dibromoacetoneitrila e dicloromalonato de dietila: em um tubo Schlenk equipado com um condensador de refluxo, previamente flambados sob vácuo, foram dissolvidos 1 mmol do composto halogenado e 1 mmol do alceno em 3 mL de THF anidro e, sobre esta solução adicionou-se 195 mg de InBr (1 mmol). A mistura ficou em agitação magnética, sob atmosfera inerte, com aquecimento em temperatura de refluxo por 20 horas. A evolução da reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada. Ao final, adicionou-se 20 mL de H_2O e extraiu-se com diclorometano (3 x 20 mL). O extrato orgânico foi seco com Na_2SO_4 , filtrado e evaporado. Os produtos foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila.

Monocristais do composto **9b**, adequados para difração de raios X, foram obtidos a partir da recristalização em uma solução de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CHCl}_3$ e, do composto **9e** a partir da recristalização em uma solução de hexano/ CH_2Cl_2 . Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas estão na Tabela 12 (seção 4.9).

Composto 9a: *cis*-2-Cloro-3-fenil-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano



Rendimento: 68%.

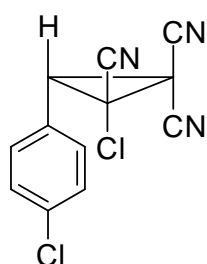
RMN ^1H (CDCl_3): $\delta = 4,80$ (s, 1 H); 7,52-7,58 (m, 3 H); 7,71-7,73 (m, 2 H).

RMN ^{13}C (CDCl_3): $\delta = 24,10$; 41,25; 43,93; 110,70; 113,35; 115,40;

128,35; 130,82; 131,61; 131,70.

Análise elementar calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_3$ (%): C= 63,31; H= 2,66; Cl= 15,57; N= 18,46. Experimental (%): C= 64,01; H= 2,51; Cl= 14,30; N= 18,61.

Composto 9b: *cis*-2-Cloro-3-(4'-clorofenil)-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano

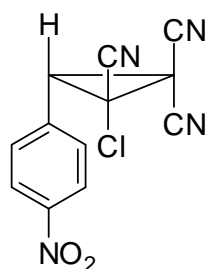


Rendimento: 71%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 4,79 (s, 1 H); 7,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H); 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 24,32; 41,23; 43,27; 110,65; 113,23; 115,28; 127,34; 130,98; 133,62; 137,33.

Composto 9c: *cis*-2-Cloro-3-(4'-nitrofenil)-1,1,2-tricarbonitrila-ciclopropano



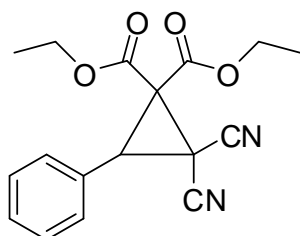
Rendimento: 63%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 5,01 (s, 1 H); 8,09-8,12 (m, 2 H); 8,40-8,43 (m, 2 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 24,57; 41,15; 43,17; 110,59; 113,07; 115,12; 125,75; 133,50; 135,36; 150,60.

Análise elementar calculada para C₁₂H₅ClN₄O₂ (%): C= 52,86; H= 1,85; Cl= 13,00; N= 20,55. Experimental (%): C= 52,80; H= 1,86; Cl= 12,80; N= 20,32.

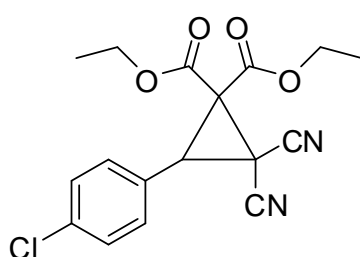
Composto 9d: 3-Fenil-2,2-dicianociclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila



Rendimento: 45%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,06-1,31 (m, 6 H); 4,13-4,37 (m, 4 H); 4,81 (s, 1 H); 7,30 (s, largo, 1 H); 7,38-7,56 (m, 2 H); 7,77-7,83 (m, 2 H).

Composto 9e: 3-(4'-Clorofenil)-2,2-dicianociclopropano-1,1-dicarboxilato de dietila



Rendimento: 64%.

RMN ¹H (CDCl₃): δ = 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); 3,92 (s, 1 H); 4,25 (qd, *J* = 7,1 e 2,3 Hz, 2 H); 4,42 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H); 7,30-7,42 (m, 4 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 13,50; 13,79; 16,22; 39,19; 46,16; 63,65; 64,47; 109,46; 111,48; 125,74; 129,23; 130,11; 135,77; 160,74; 162,72.

4.9 Tabelas dos dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas

Tabela 9. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **2c** e **syn-4d**.

	2c	syn-4d
Fórmula Empírica	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ O ₂	C ₁₅ H ₁₂ BrClO ₂
Massa molar (g)	307,16	339,61
Temperatura (K)	100(2) K	273(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Monoclínico; <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Monoclínico, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Dimensões da cela unitária		
a (Å)	10,1565(17)	12,5081(11)
b (Å)	5,2736(7)	8,1889(5)
c (Å)	25,736(4)	13,5598(14)
α (°)	90	90
β (°)	96,995(8)	94,068(3)
γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	1368,2(4)	1385,4(2)
Z; densidade calculada (g . cm ⁻³)	4; 1,491	4; 1,628
Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	0,471	3,154
<i>F</i> (000)	632	680
Tamanho do cristal (mm)	0,28 x 0,16 x 0,05	0,46 x 0,42 x 0,20
Região de varredura angular θ (°)	2,42 à 30,56	2,91 à 30,36
Região de varredura dos índices	-14 $\leq h \leq$ 14, -7 $\leq k \leq$ 6, -36 $\leq l \leq$ 36	-17 $\leq h \leq$ 17, -10 $\leq k \leq$ 6, -18 $\leq l \leq$ 19
Número de reflexos coletados	17895	10076
Número de reflexos independentes	4199	3650
Integralidade da medida	99,9 %	87,3 %
Correção de absorção	Multi-scan	Gaussiana
Transmissão mínima e máxima	0,9799 e 0,9186	0,5712 e 0,3248
Dados/restrições/parâmetros	4199/0/181	3650/0/174
Goodness-of-fit em F^2	1,048	1,019
Índices <i>R</i> finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0509$ $wR_2 = 0,1026$	$R_1 = 0,0305$ $wR_2 = 0,0699$
Índices <i>R</i> (todos os dados)*	$R_1 = 0,0991$ $wR_2 = 0,1220$	$R_1 = 0,0476$ $wR_2 = 0,0767$
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,392 e -0,355	0,322 e -0,390

* $R_1 = |F_o - F_c| / |F_o|$; $wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (wF_o^2)]^{-1/2}$

Tabela 10. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **5d** e **7b**.

	5d	7b
Fórmula Empírica	C ₁₅ H ₁₁ BrO ₂	C ₂₃ H ₁₇ ClO ₂
Massa molar (g)	303,15	360,82
Temperatura (K)	293(2)	293(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Monoclínico; <i>P</i> ₂ / <i>c</i>	Monoclínico; <i>P</i> ₂ / <i>c</i>
Dimensões da cela unitária		
a (Å)	7,7228(7)	15,9610(11)
b (Å)	19,7904(18)	5,7490(4)
c (Å)	8,4748(7)	21,1050(16)
α (°)	90	90
β (°)	93,120(4)	111,199
γ (°)	90	90
Volume (Å ³)	1293,3(2)	1805,5
Z; densidade calculada (g . cm ⁻³)	4; 1,557	4; 1,327
Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	3,168	0,226
<i>F</i> (000)	608	752
Tamanho do cristal (mm)	0,50 x 0,40 x 0,30	0,28 x 0,16 x 0,06
Região de varredura angular θ (°)	3,17 à 26,74	2,77 à 29,13
Região de varredura dos índices	-9 ≤ <i>h</i> ≤ 9 -25 ≤ <i>k</i> ≤ 23 -9 ≤ <i>l</i> ≤ 10	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21, -7 ≤ <i>k</i> ≤ 6, -28 ≤ <i>l</i> ≤ 28
Número de reflexos coletados	11548	18141
Número de reflexos independentes	2734	4828
Integralidade da medida	99,6	99,5
Correção de absorção	Gaussiana	Multi-scan
Transmissão mínima e máxima	0,4499 e 0,3003	0,9866 e 0,9395
Dados/restrições/parâmetros	2734/0/163	4828/0/235
Goodness-of-fit em <i>F</i> ²	1,005	0,980
Índices <i>R</i> finais [<i>h</i> > 2 σ (<i>h</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0384 <i>wR</i> ₂ = 0,0779	<i>R</i> ₁ = 0,0649 <i>wR</i> ₂ = 0,1380
Índices <i>R</i> (todos os dados)*	<i>R</i> ₁ = 0,0832 <i>wR</i> ₂ = 0,0907	<i>R</i> ₁ = 0,1800 <i>wR</i> ₂ = 0,1860
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,562 e -0,532	0,234 e -0,214

$$*R_1 = |F_o - F_c| / |F_o|; wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (wF_o^2)]^{1/2}$$

Tabela 11. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **7i** e **8**.

	7i	8
Fórmula Empírica	C ₁₈ H ₁₁ ClN ₂ O	C ₃₀ H ₂₂ O ₃
Massa molar (g)	306,74	430,48
Temperatura (K)	296(2)	296(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Triclínico; <i>P</i> 1	Hexagonal; <i>P</i> 6 ₅
Dimensões da cela unitária		
<i>a</i> (Å)	7,9500(3)	17,1715(2)
<i>b</i> (Å)	10,3540(4)	17,1715(2)
<i>c</i> (Å)	11,1723(5)	14,6430(4)
α (°)	63,917(2)	90
β (°)	69,376(2)	90
γ (°)	67,624(2)	120
Volume (Å ³)	744,63(5)	3739,19(12)
Z; densidade calculada (g . cm ⁻³)	2; 1,368	6; 1,147
Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	0,259	0,073
<i>F</i> (000)	316	1356
Tamanho do cristal (mm)	0,59 x 0,41 x 0,11	0,50 x 0,09 x 0,07
Região de varredura angular θ (°)	2,85 à 30,50	3,10 à 30,51
Região de varredura dos índices	-11 ≤ <i>h</i> ≤ 10 -14 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -15 ≤ <i>l</i> ≤ 14	-24 ≤ <i>h</i> ≤ 24, -24 ≤ <i>k</i> ≤ 20, -19 ≤ <i>l</i> ≤ 20
Número de reflexos coletados	16018	29710
Número de reflexos independentes	4513	3935
Integralidade da medida	99,4 %	99,6
Correção de absorção	Gaussiana	Multi-scan
Transmissão mínima e máxima	0,9721 e 0,8623	0,9949 e 0,9643
Dados/restrições/parâmetros	4513/0/199	3935/1/298
Goodness-of-fit em <i>F</i> ²	1,074	0,996
Índices <i>R</i> finais [<i>h</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0441 <i>wR</i> ₂ = 0,1133	<i>R</i> ₁ = 0,0644 <i>wR</i> ₂ = 0,1515
Índices <i>R</i> (todos os dados)*	<i>R</i> ₁ = 0,0740 <i>wR</i> ₂ = 0,1278	<i>R</i> ₁ = 0,1305 <i>wR</i> ₂ = 0,1900
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,324 e -0,347	0,464 e -0,200

$$*R_1 = |F_o - F_c| / |F_o|; wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (wF_o^2)]^{1/2}$$

Tabela 12. Dados da coleta de intensidades de difração e do refinamento das estruturas cristalinas calculadas de **9b** e **9e**.

	9b	9e
Fórmula Empírica	C ₁₂ H ₅ Cl ₂ N ₃	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₄
Massa molar (g)	262,09	346,76
Temperatura (K)	100(2)	100(2)
Radiação; λ (Å)	Mo K α ; 0,71073	Mo K α ; 0,71073
Sistema cristalino; grupo espacial	Monoclínico; <i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	Triclínico; <i>P</i> 1
Dimensões da cela unitária		
a (Å)	9,3774(4)	9,1013(10)
b (Å)	9,9446(4)	9,8225(12)
c (Å)	12,4081(6)	10,6195(13)
α (°)	90	71,592(7)
β (°)	106,261(2)	83,170(5)
γ (°)	90	65,471(5)
Volume (Å ³)	1110,82(8)	819,40(17)
Z; densidade calculada (g . cm ⁻³)	4; 1,567	2; 1,405
Coeficiente de absorção linear (mm ⁻¹)	0,560	0,257
<i>F</i> (000)	528	360
Tamanho do cristal (mm)	0,42 x 0,11 x 0,08	0,27 x 0,25 x 0,25
Região de varredura angular θ (°)	3,05 à 30,47	2,46 à 30,63
Região de varredura dos índices	-13 $\leq h \leq$ 11, -14 $\leq k \leq$ 14 -17 $\leq l \leq$ 16	-12 $\leq h \leq$ 13, -13 $\leq k \leq$ 14, -15 $\leq l \leq$ 15
Número de reflexos coletados	10779	17733
Número de reflexos independentes	3379	5027
Integralidade da medida	99,8 %	99,4 %
Correção de absorção	Gaussiana	Gaussiana
Transmissão mínima e máxima	0,9544 e 0,7971	0,9386 e 0,9339
Dados/restrições/parâmetros	3379/0/154	5027/0/219
Goodness-of-fit em F^2	1,089	1,064
Índices <i>R</i> finais [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0463$ $wR_2 = 0,1099$	$R_1 = 0,0340$ $wR_2 = 0,0897$
Índices <i>R</i> (todos os dados)*	$R_1 = 0,0654$ $wR_2 = 0,1213$	$R_1 = 0,0402$ $wR_2 = 0,0939$
Densidade eletrônica residual (e Å ⁻³)	0,771 e -0,504	0,461 e -0,246

$$*R_1 = |F_o - F_c| / |F_o|; wR_2 = [w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (wF_o^2)]^{1/2}$$

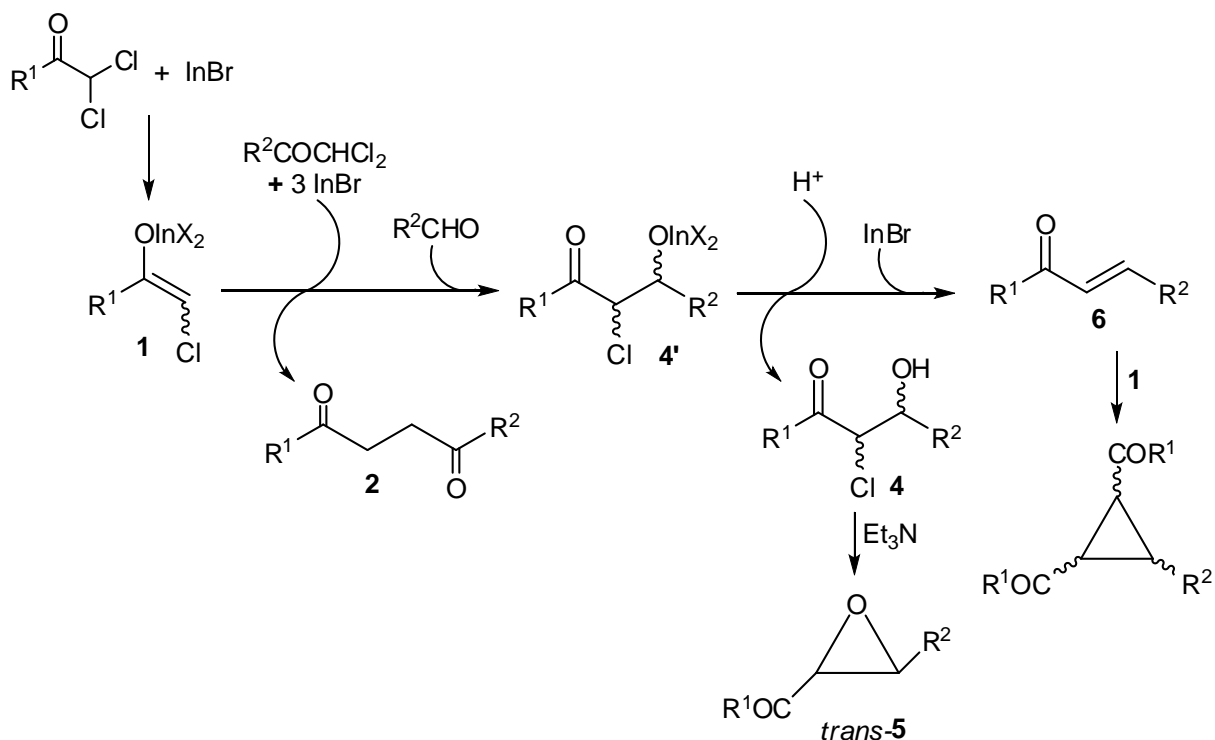
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho, foram estudadas e desenvolvidas metodologias sintéticas envolvendo a utilização de brometo de índio(I) em reações para formação de ligações carbono-carbono. Realizou-se um estudo sistemático de compostos do tipo $X_2InCR^1R^2X$, nos quais o átomo de carbono ligado ao metal possui propriedades eletrônicas nucleofílicas, gerados *in situ* através da reação de inserção oxidativa de InBr em uma das ligações carbono-halogênio de halogeno-acetonitrilas e diferentes compostos α,α -di-halo-carbonílicos.

Desenvolveu-se um sistema de reações sequenciais no qual 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 (Esquema 45). Acoplamento com uma segunda molécula de diclorocetona produz, após redução com excesso de InBr, as correspondentes 1,4-dicetonas **2**. Reações com diferentes aldeídos levam aos produtos derivados de α -cloro- β -hidróxi-cetona **4**, que por sua vez são transformados nos epóxidos **5**. Os alcóxidos de índio **4'** são transformados nas cetonas α,β -insaturadas **6** pela reação com um equivalente extra de InBr, em um processo que envolve o acoplamento do enolato de índio **1** com um aldeído seguido de eliminação com extrusão do oxigênio do aldeído. As cetonas α,β -insaturadas **6** e outros alcenos deficientes em elétrons podem ser estereosseletivamente transformados em anéis ciclopropanos **7** pela ação de um equivalente do enolato de índio **1**, através de um mecanismo do tipo MIRC.

Ainda, iniciou-se o estudo da utilização de outros compostos organoíndio(III), derivados da reação entre InBr e vários compostos carbonílicos α,α -di-halogenados e halogeno-acetonitrilas, em reações de ciclopropanação de 2-aril-1,1-dicianoetilenos, produzindo os compostos **9**.



Esquema 45. Sistema de reações sequenciais promovidas por InBr.

Muitas dessas reações são transformações orgânicas bastante úteis e, além disso, forneceram produtos em bons rendimentos e em alguns casos com excelente estereosseletividade.

Os estudos sobre a aplicação de brometo de índio(I) em reações para formação de ligações carbono-carbono permitiram, até o momento, a publicação de quatro artigos científicos:

1. "Indium(I) bromide-promoted stereoselective preparation of cyclopropanes via sequential aldol-type coupling/elimination/Michael-induced ring closure reaction from α,α -dichloroacetophenone and aldehydes", por C. Peppe, R. P. das Chagas e R. A. Burrow, no *Journal of Organometallic Chemistry*, em 2008, volume 693, páginas 3441 a 3445;
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 with aldehydes", por C. Peppe e R. P. das Chagas, no *Journal of Organometallic Chemistry*, em 2006, volume 691, páginas 5856 a 5860;

3. "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", por C. Peppe e R. P. das Chagas, no *Synlett*, em 2006, páginas 605 a 609;
4. "Indium(I) bromide-mediated reductive coupling of α,α -dichloroketones to 1-aryl-butane-1,4-diones", por C. Peppe e R. P. das Chagas, no *Synlett*, em 2004, páginas 1187 a 1190.

Sobretudo, este trabalho evidencia o potencial de aplicação de brometo de índio(I) em síntese orgânica para a formação de ligações carbono-carbono. Ainda, demonstra que a reatividade dos haletos de índio(I) pode diferir significativamente da reatividade do índio metálico, já que os haletos de índio(I) levam, convenientemente, à formação exclusiva do organoíndio(III) derivado da sua reação característica: a inserção oxidativa.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Downs, A. J.; Chemistry of the Group 13 metals: some themes and variations. In: *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; A. J. Down, Ed. Chapman & Hall: Suffolk-Inglaterra, **1993**, p. 15-16.
2. Enghag, P.; *Encyclopedia of the Elements*; Ed. Wiley-VCH: Weinheim-Alemanha, **2004**, p.845-867.
3. Polmear, I. J.; The elements. In: *Chemistry of Aluminium, Gallium, Indium and Thallium*; A. J. Down, Ed. Chapman & Hall: Suffolk-Inglaterra, **1993**, p. 106-108.
4. Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 2353.
5. a) Cintas, P. *Synlett* **1995**, 1087; b) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149; c) Podlech, J.; Maier, T. C. *Synthesis* **2003**, 633; d) Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959; e) Frost, C. G.; Hartley, J. P. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 1; f) Peppe, C. *Curr. Org. Synth.* **2004**, *1*, 227.
6. Schlosser, M.; Organoalkali Reagents. In: *Organometallics in Synthesis*; M. Schlosser, Ed. John Wiley & Sons Ltd: Chichester-Inglaterra, **1994**, p. 2-7.
7. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 453.
8. Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831.
9. a) Li, C.-J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643; b) Lainé, D. *Synlett* **1999**, 1331; c) Ranu, B. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2347; d) Pae, A. N.; Cho, Y. S. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 715; e) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1661; f) Kumar, S.; Kaur, P.; Kumar, V. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1205; g) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J. *Synthesis* **2007**, 1739; h) Lee, P. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2007**, *28*(1), 17; i) Kargbo, R. B.; Cook, G. R. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1287; j) Kim, S. H.; Lee, H. S.; Kim, K. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7065; k) Yadav, J. S.; Antony, A.; George, J.; Reddy, B. V. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 591.

10. a) Chauhan, K. K.; Frost, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 3015; b) Babu, G.; Perumal, P. T. *Aldrichimica Acta* **2000**, 33, 16; c) Babu, S. A. *Synlett* **2002**, 531; d) Loh, T.-P.; Chua, G.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 2739; e) Ranu, B.C.; Banerjee, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3012; f) Ghosh, R.; Maiti, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 264, 1; g) Hatakeyama, S. *Pure Appl. Chem.* **2009**, 81(2), 217.
11. a) Peppe, C.; Tuck, D. G., Victoriano, L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1982**, 2165; b) Tuck, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **1993**, 22, 269; c) Pardoe, J. A. J.; Downs, A. *J. Chem. Rev.* **2007**, 107, 2.
12. Annan, T. A.; Tuck, D. G.; Khan, M. A.; Peppe, C. *Organometallics* **1991**, 10, 2159.
13. 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.
14. Chao, L.-C.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2253.
15. Araki, S.; Ito, H.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, 291.
16. a) Araki, S.; Kamei, T.; Hirashita, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 847; b) Araki, S.; Kameda, K.; Tanaka, J.; Hirashita, T.; Yamamura, H.; Kawai, M. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7919.
17. Hirashita, T.; Kambe, S.; Tsuji, H.; Omori, H.; Araki, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5054.
18. March, J.; *Advanced Organic Chemistry*, 4^o Edição, Ed. Wiley-Interscience: New York-EUA, **1992**, p. 929-931.
19. Ocampo, R.; Dolbier, W. R. Jr. *Tetrahedron* **2004**, 60, 9325.
20. Araki, S.; Hirashita, T.; Shimizu, K.; Ikeda, T.; Butsugan, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2803.
21. Araki, S.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 727.

22. a) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4475; b) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10408; c) Babu, S. A.; Yasuda, M.; Okabe, Y.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3029.
23. Hirashita, T.; Kinoshita, K.; Yamamura, H.; Kawai, M.; Araki, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 825.
24. Inoue, K.; Ishida, T.; Shibata, I.; Baba, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 283.
25. Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5779.
26. Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4745.
27. Peppe, C.; Mello, P. D.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2335.
28. Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 1126.
29. Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1286.
30. Kawai, D.; Kawasumi, K.; Miyahara, T.; Hirashita, T.; Araki, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10390.
31. a) Capps, S. M.; Clarke, T. P.; Charmant, J. P. H.; Höpfe, H. A. F.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Stentiford, R. A.; Walsh, K. E.; Worthington, P. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 963; b) Höpfe, H. A.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Walsh, K. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1545; c) Capps, S. M.; Lloyd-Jones, G. C.; Murray, M.; Peakman, T. M.; Walsh, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2853.
32. Virender; Jain, S. L.; Sain, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 37.
33. Haddad, T. D.; Hirayama, L. C.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 642.
34. Gynane, M. J. S.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *81*, 329.
35. Gynane, M. J. S.; Waterworth, L. G.; Worrall, I. J. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *40*, C9.
36. Yasuda, M.; Haga, M.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5513.
37. Yasuda, M.; Haga, M.; Nagaoka, Y.; Baba, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5359.

38. Chan, T. H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228.
39. a) Peppe, C.; de Andrade, F. M.; Vargas, J. P.; Mello, M. A.; Barcellos, R. A.; Burrow, R. A.; da Silva, R. M. S. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 2228; b) Peppe, C.; Tuck, D. G.; de Andrade, F. M.; Nóbrega, J. A.; Brown, M. A.; Burrow, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 925; c) de Andrade, F. M.; Massa, W.; Peppe, C.; Uhl, W. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1294; d) Peppe, C.; Nóbrega, J. A.; Hernandez, M. Z.; Longo, R. L.; Tuck, D. G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *626*, 68; e) Felix, L. A.; de Oliveira, C. A. F.; Kross, R. K.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G.; Hernandez, M. Z.; Longo, E.; Sensato, F. R. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 203; f) dos Santos, J. E.; Peppe, C.; Brown, M. A.; Tuck, D. G. *Organometallics* **1996**, *15*, 2201.
40. Tyrra, W.; Wickleder, M. S. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *677*, 28.
41. Nóbrega, J. A.; Gonçalves, S. M. C.; Peppe, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3711.
42. a) Selvamurugan, V.; Aidhen, I.S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6065; b) Yasuda, M.; Tsuji, S.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8282.
43. Stetter, H.; Jonas, F. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 564.
44. a) Inaba, S.; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1373; b) Imagawa, H.; Kurisaki, T.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3679.
45. a) Heathcock, C. H. *Science* **1981**, *214*, 395; b) Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8032.
46. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N.; *Stereochemistry of Organic Compounds*, Ed. Wiley: New York, **1994**, cap. 12.
47. Arai, S.; Shirai, Y.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 6375.
48. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920.
49. Concellón, J. M.; Rodríguez-Solla, H.; Concellón, C.; Díaz, P. *Synlett* **2006**, 837.
50. Concellón, J. M.; Concellón, C.; Méjica, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6111.
51. Silverstein, R.M.; Webster, F.X; Kiemle, D. J.; *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7^o edição, tradução de Ricardo Bicca Alencastro, Ed. LTC: Rio de Janeiro, **2007**.

52. Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A.B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977.
53. Perrin, D. D.; Armarego W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, 3^o Edição, Ed. Pergamon Press, Oxford - Inglaterra, **1988**.
54. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2004**, *7*, 1187.
55. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *Synlett* **2006**, *4*, 605.
56. Peppe, C.; das Chagas, R. P. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5856.
57. Peppe, C.; das Chagas, R. P.; Burrow, R. A. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *693*, 3441.

7 ANEXOS

7 ANEXOS

7.1 Espectros de RMN selecionados

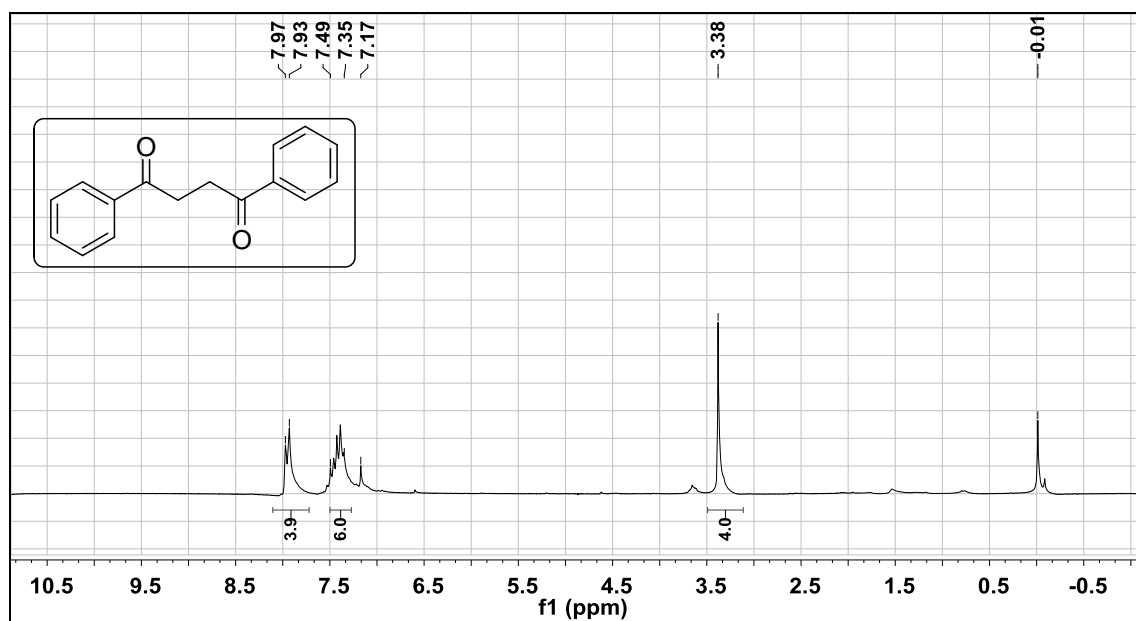


Figura 39. Espectro de RMN de ¹H do composto 2a em CDCl₃ a 200 MHz.

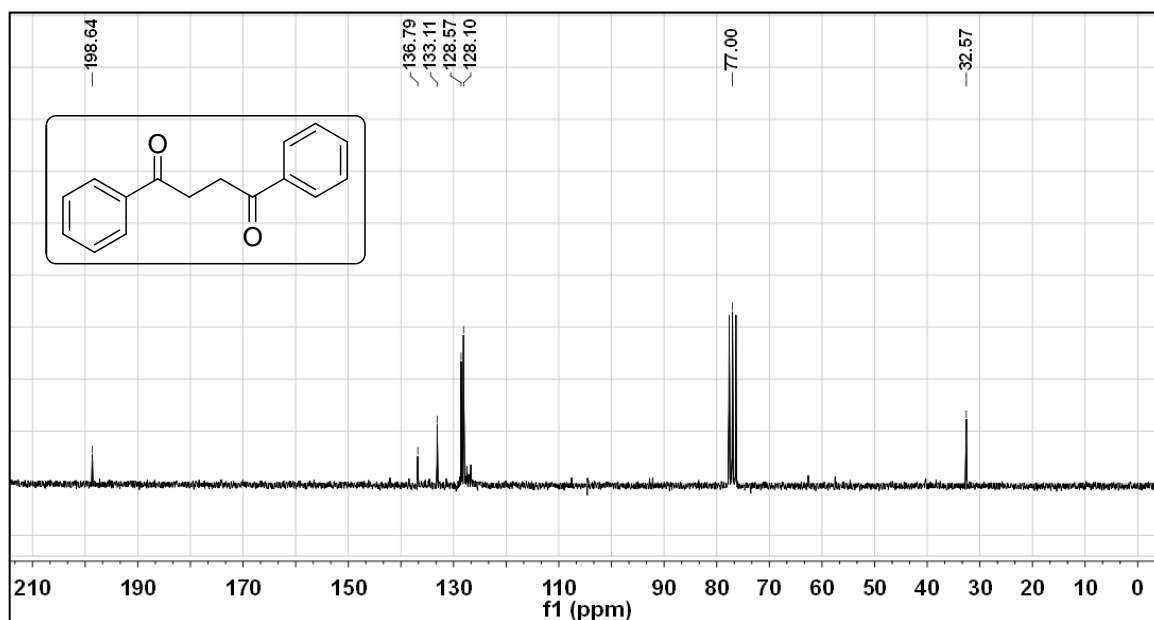


Figura 40. Espectro de RMN de ¹³C do composto 2a em CDCl₃ a 50 MHz.

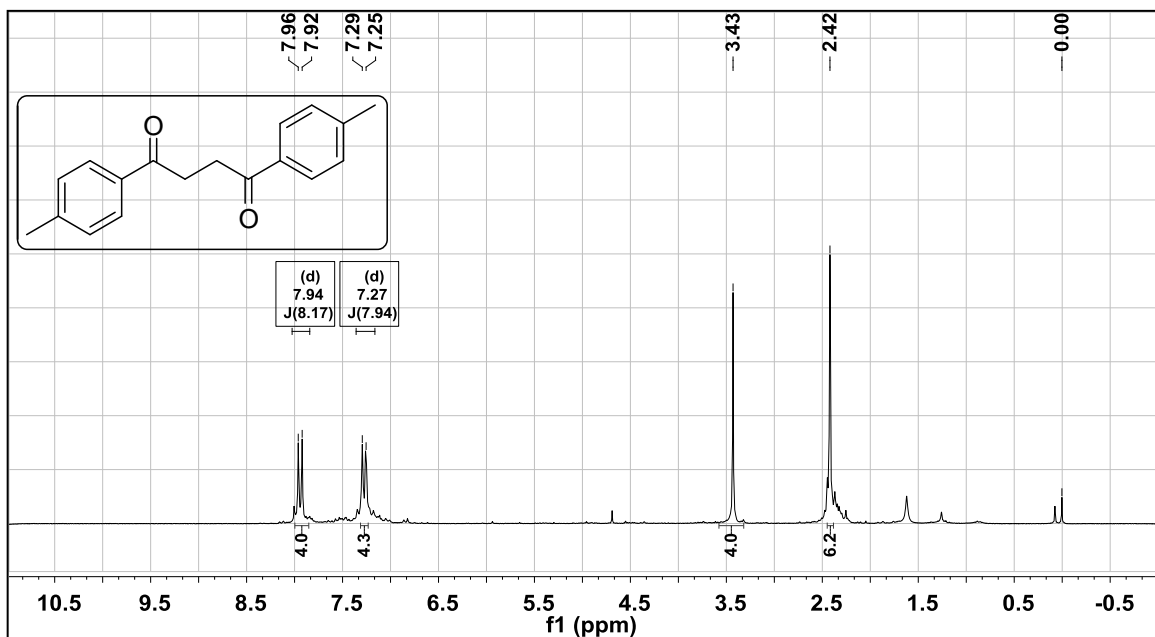


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H do composto **2e** em CDCl_3 a 200 MHz.

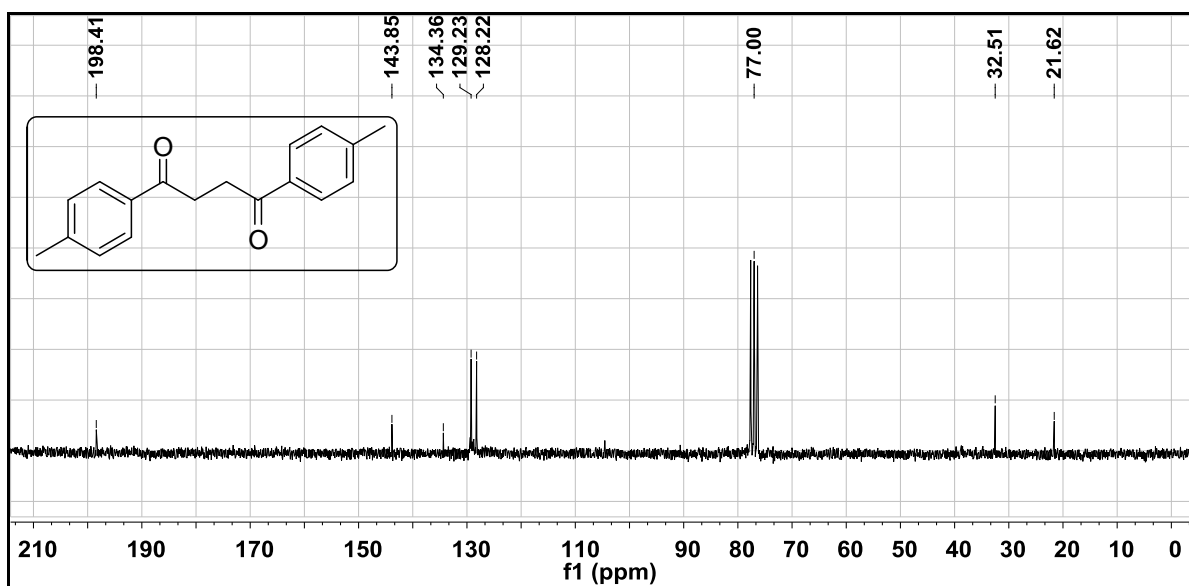


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **2e** em CDCl_3 a 50 MHz.

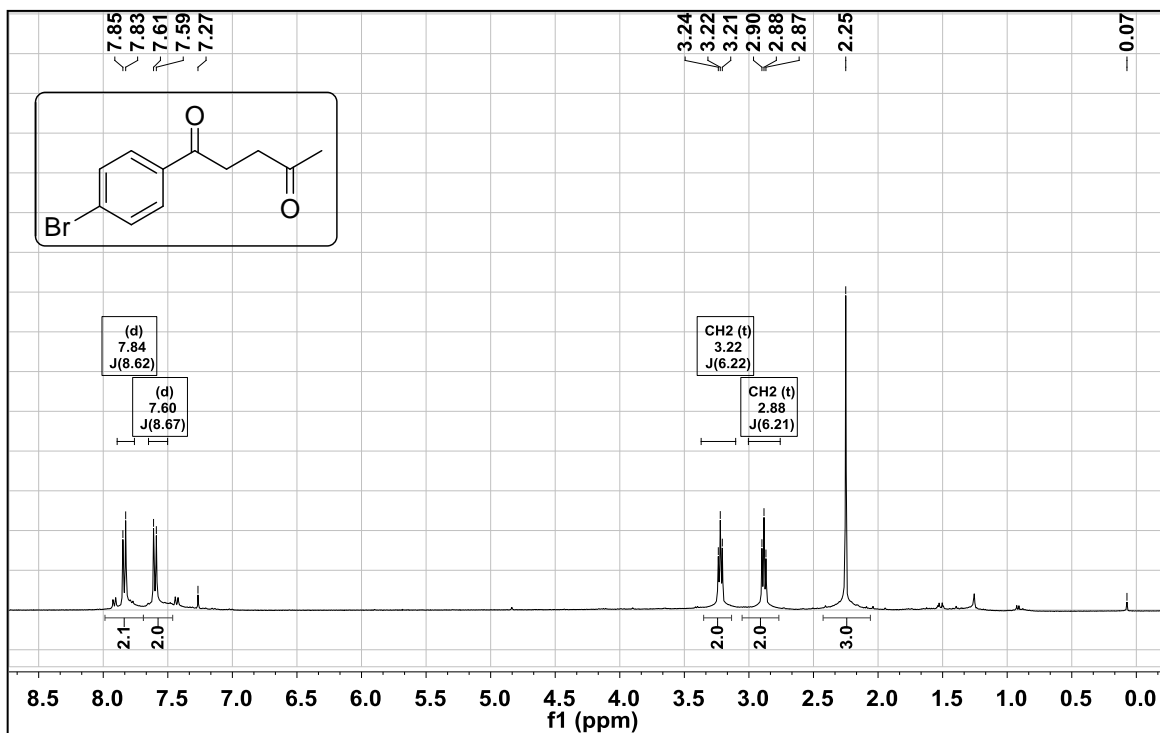


Figura 43. Espectro de RMN de ¹H do composto **2j** em CDCl₃ a 400 MHz.

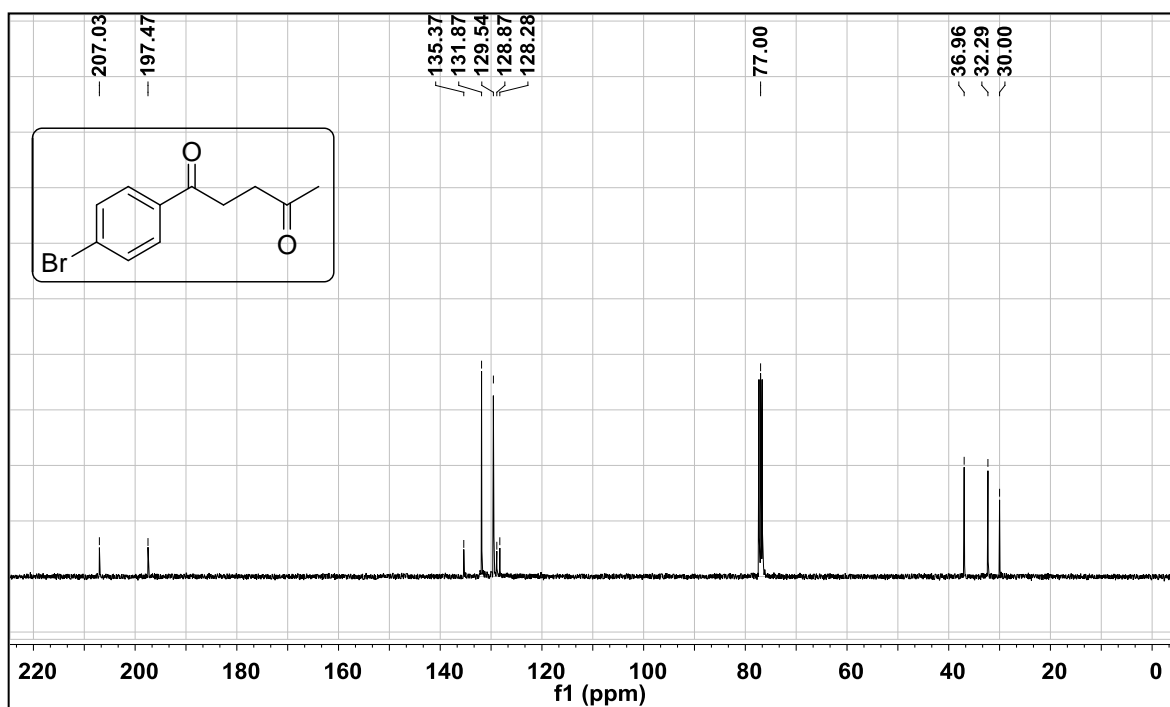


Figura 44. Espectro de RMN de ¹³C do composto **2j** em CDCl₃ a 100 MHz.

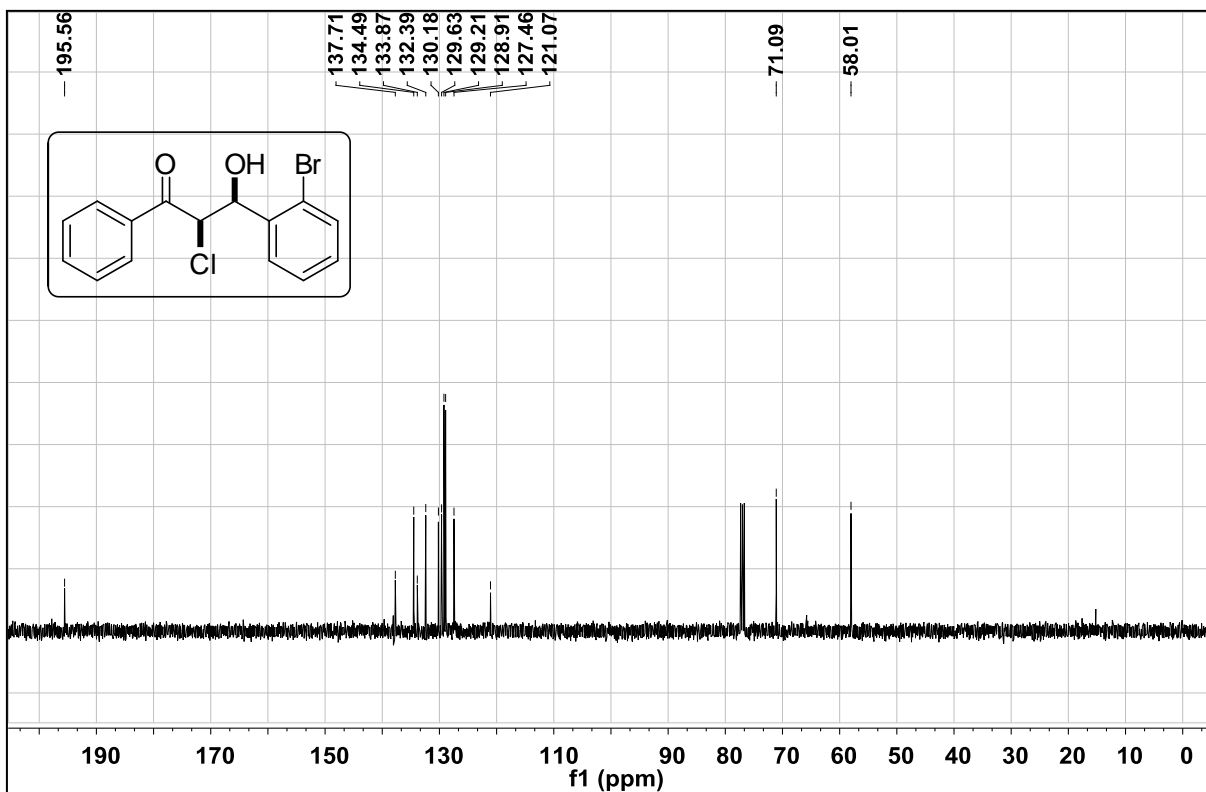


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *syn-4d* em CDCl_3 a 100 MHz.

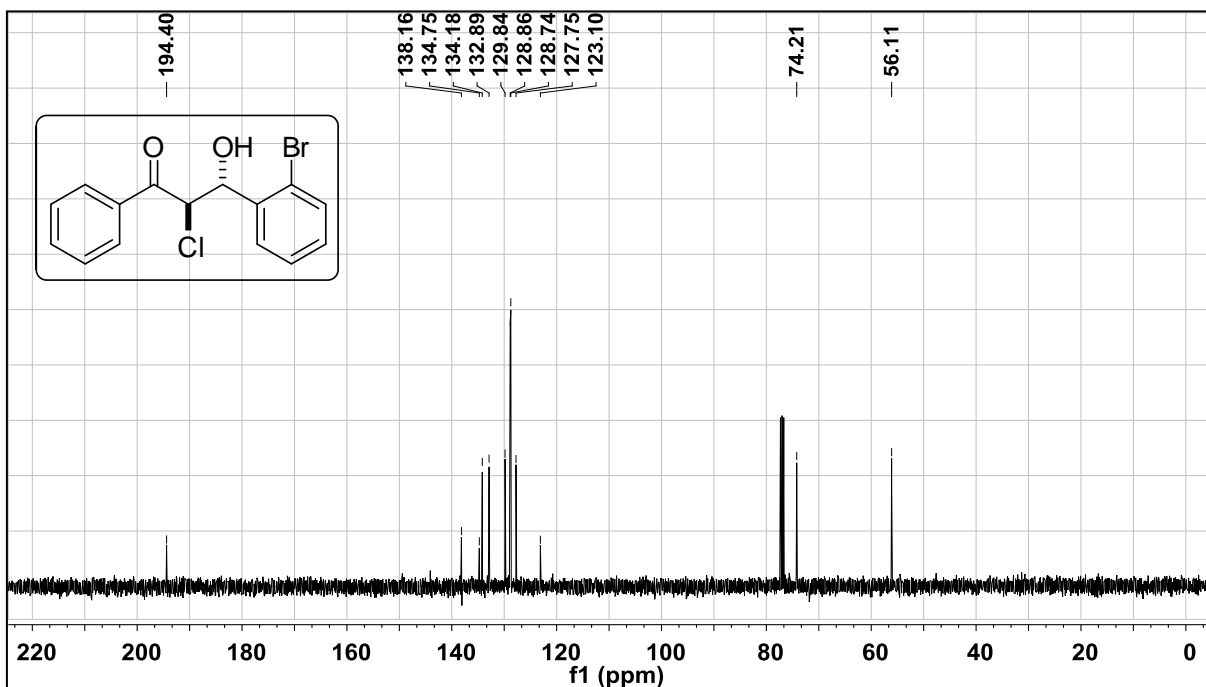


Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C do composto *anti-4d* em CDCl_3 a 100 MHz.

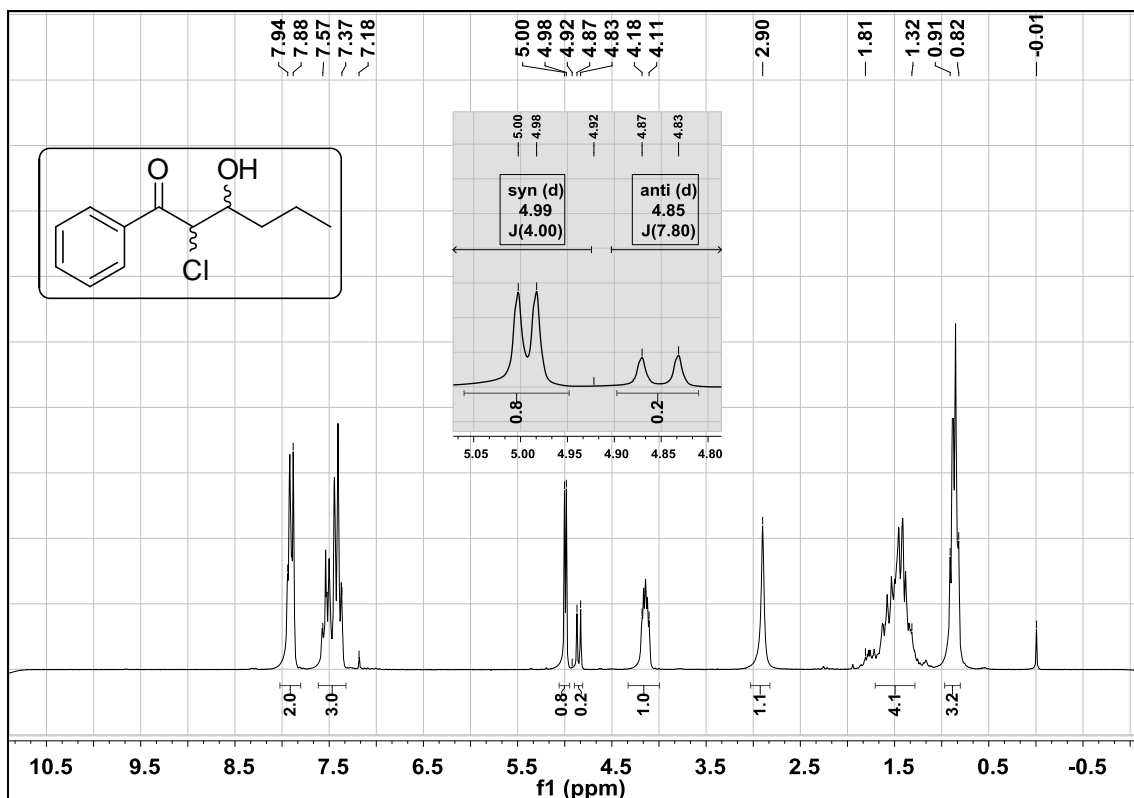


Figura 47. Espectro de RMN de ¹H do composto 4g em CDCl₃ a 200 MHz.

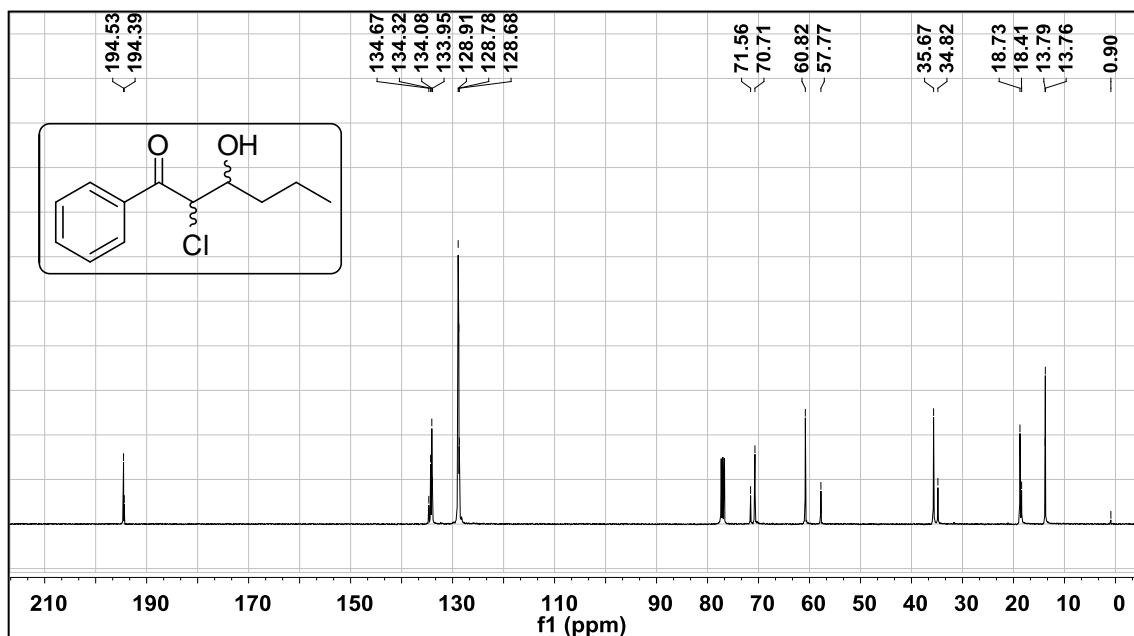


Figura 48. Espectro de RMN de ¹³C do composto 4g em CDCl₃ a 100 MHz.

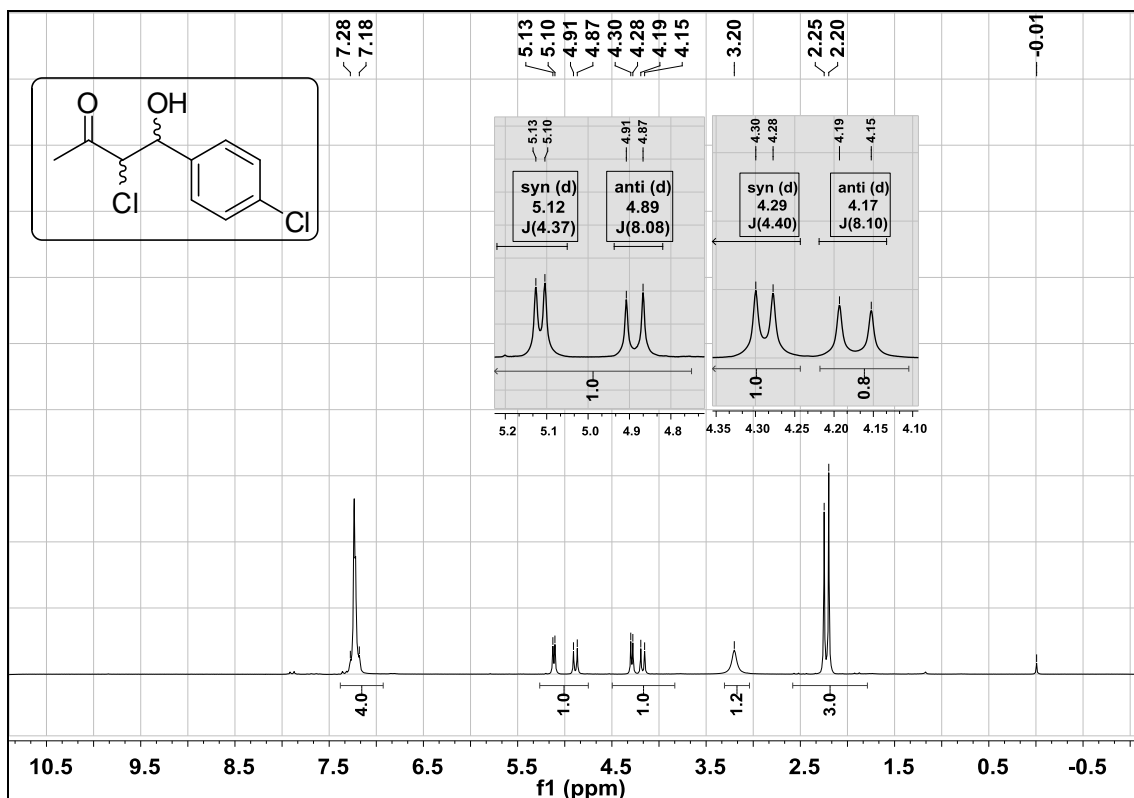


Figura 49. Espectro de RMN de ¹H do composto 4k em CDCl₃ a 200 MHz.

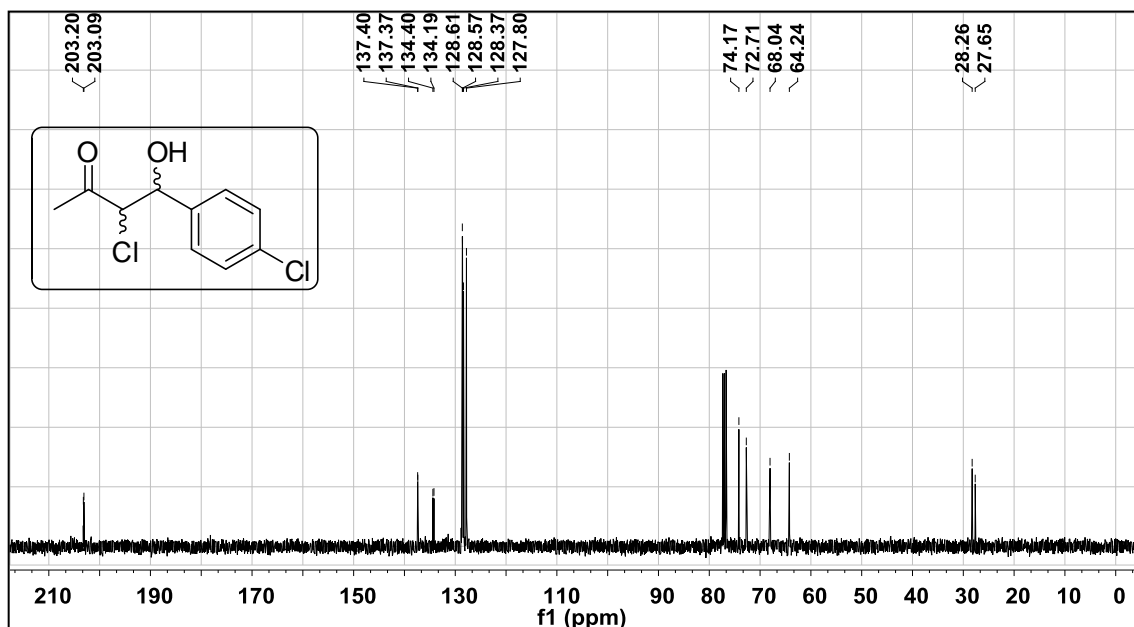


Figura 50. Espectro de RMN de ¹³C do composto 4k em CDCl₃ a 100 MHz.

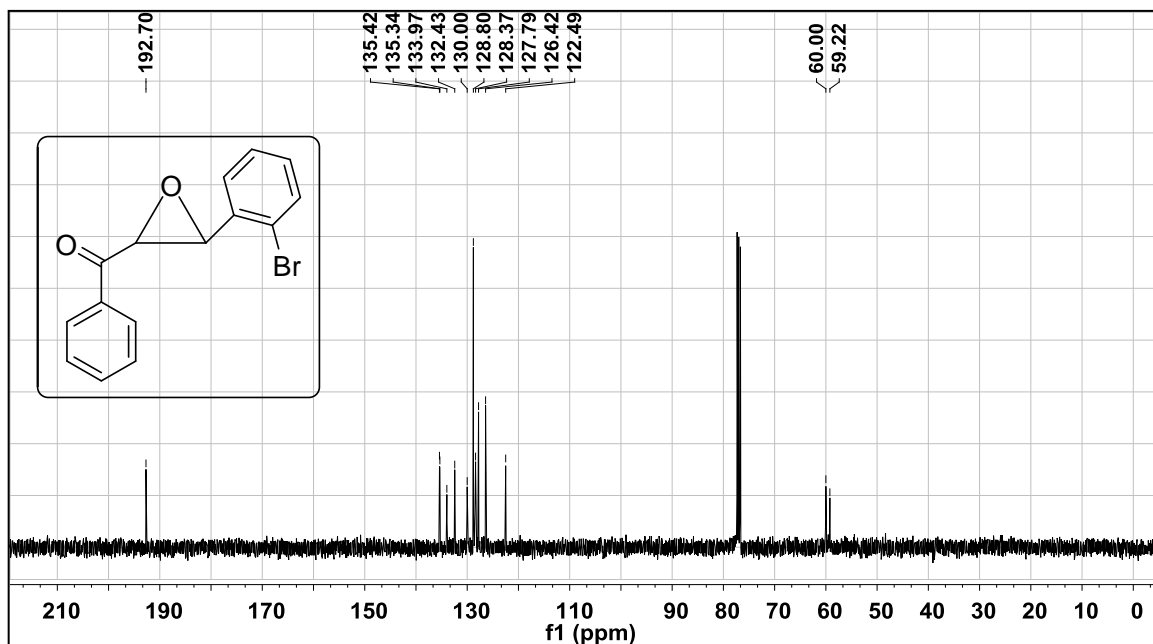


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5d** em CDCl_3 a 100 MHz.

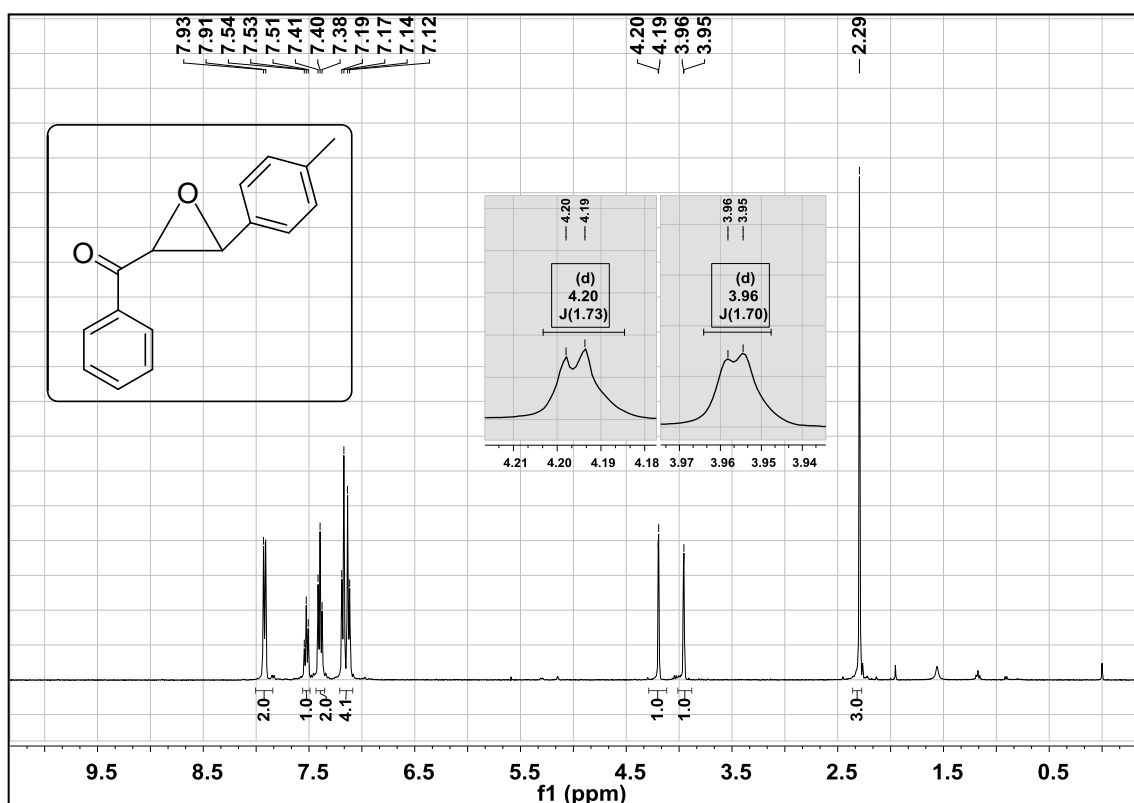


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H do composto **5e** em CDCl_3 a 400 MHz.

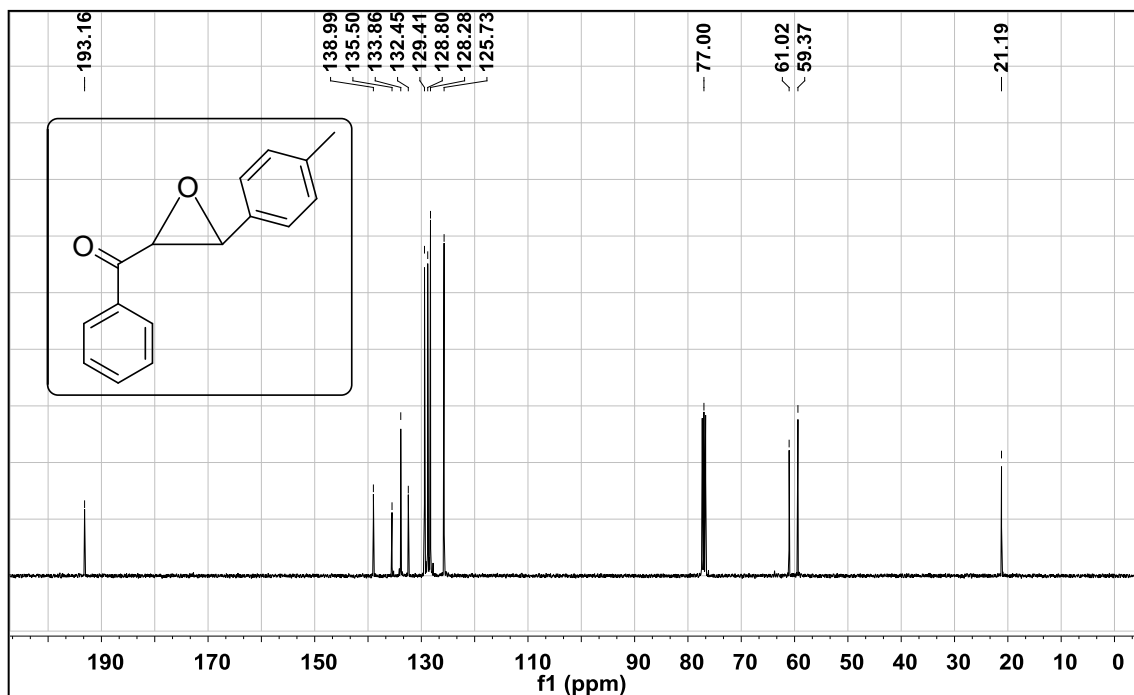


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5e** em CDCl_3 a 100 MHz.

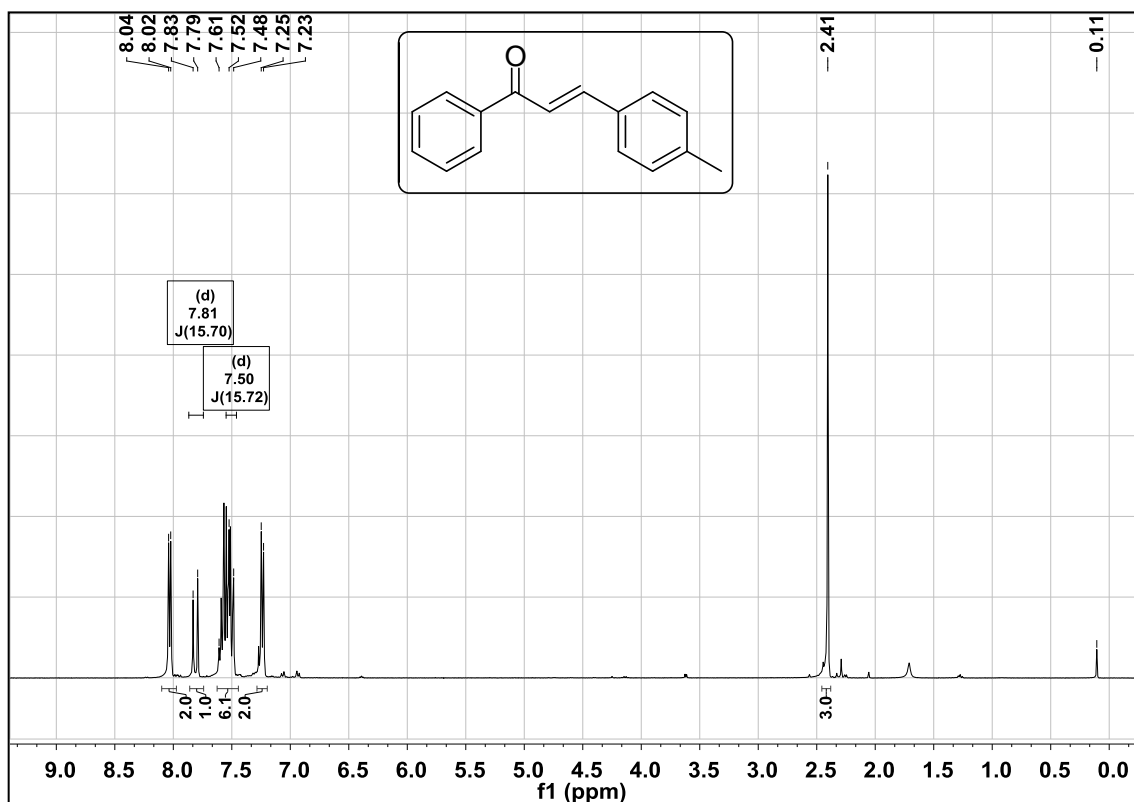


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H do composto **6e** em CDCl_3 a 400 MHz.

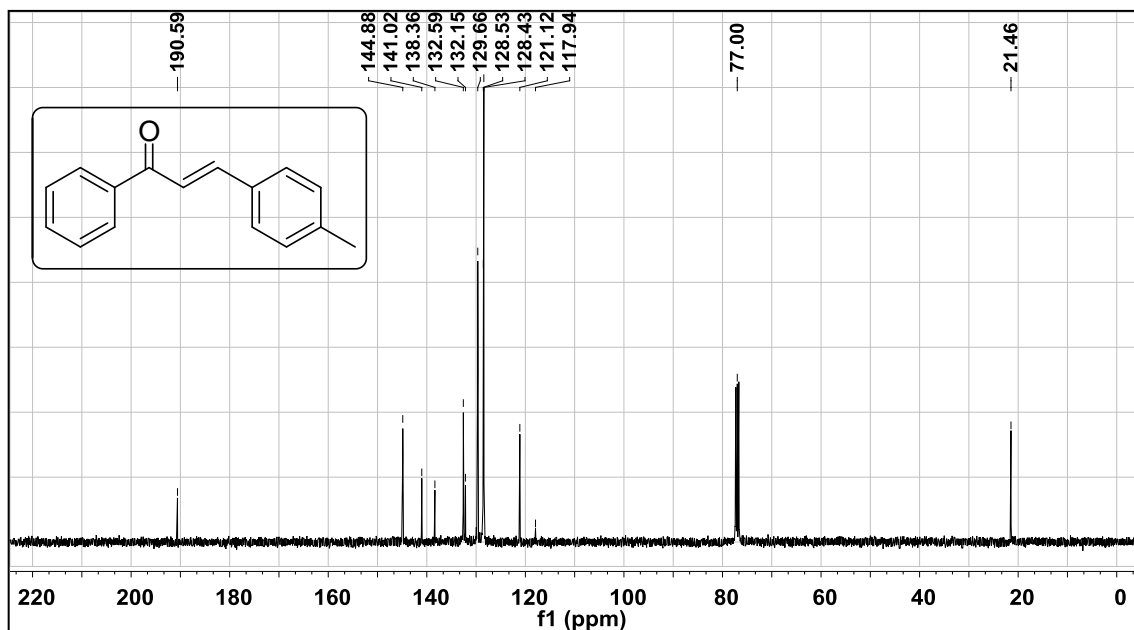


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6e** em CDCl_3 a 100 MHz.

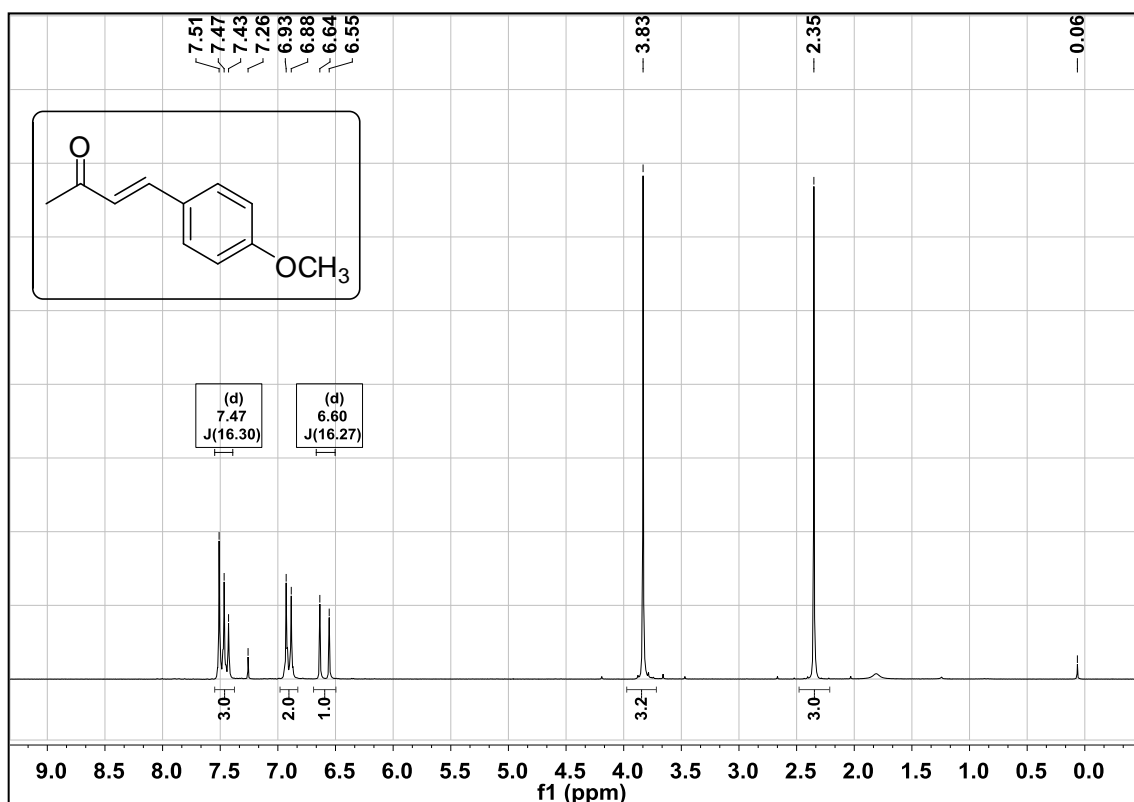


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H do composto **6k** em CDCl_3 a 200 MHz.

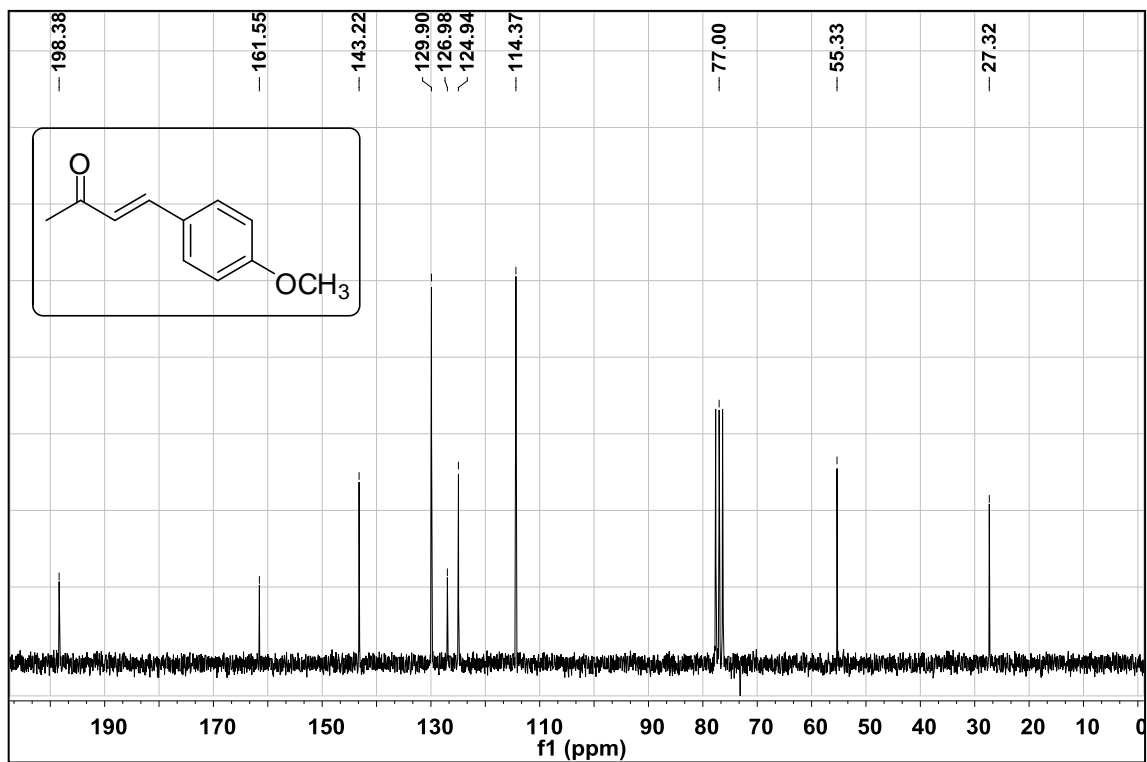


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **6k** em CDCl_3 a 50 MHz.

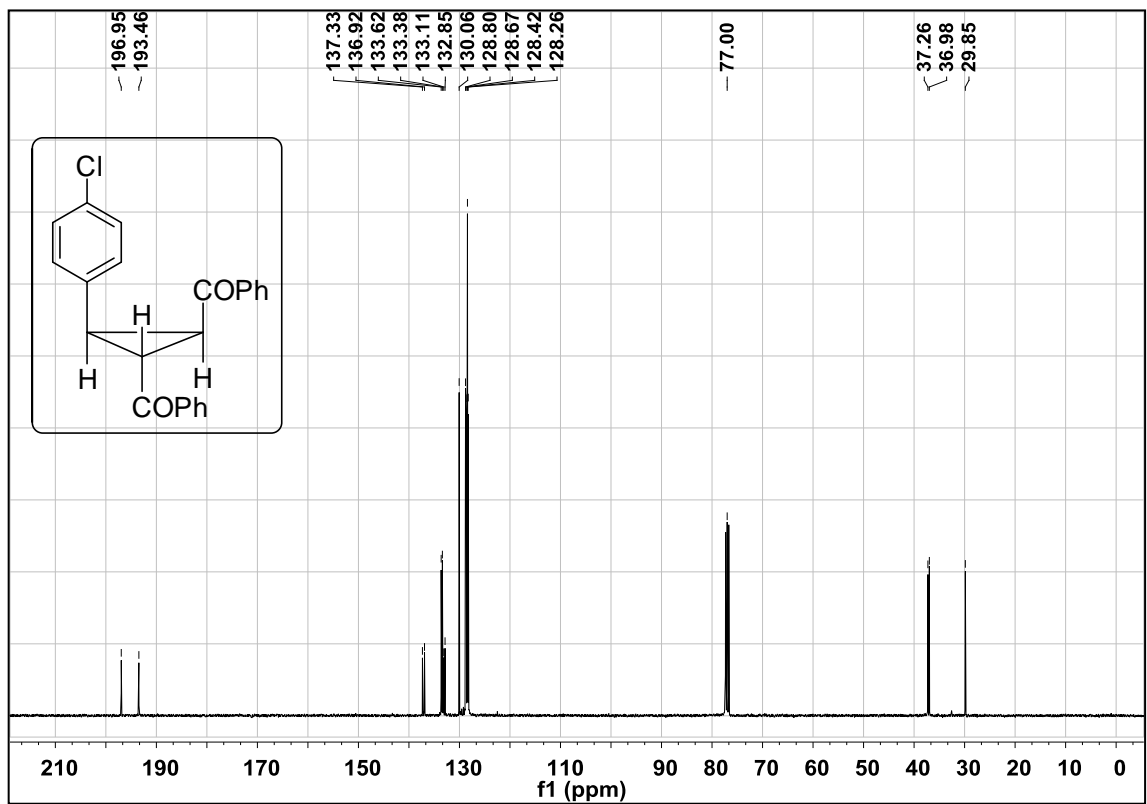


Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7b** em CDCl_3 a 100 MHz.

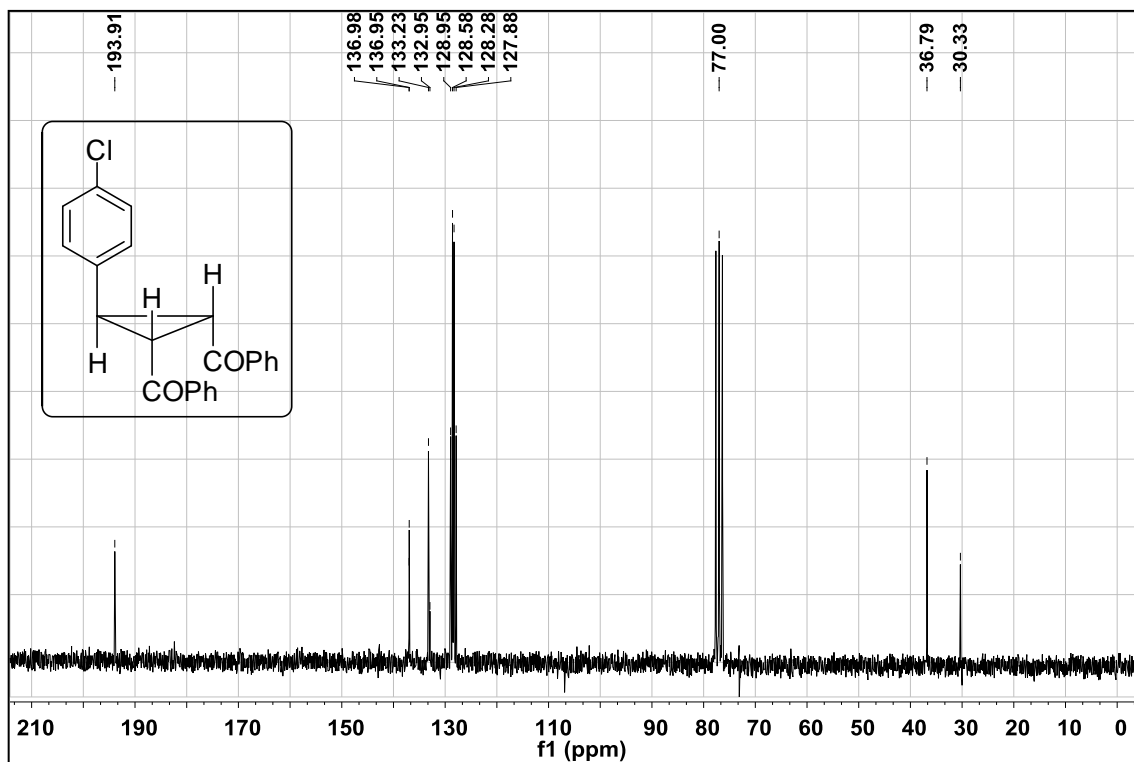


Figura 59. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7'b em CDCl_3 a 50 MHz.

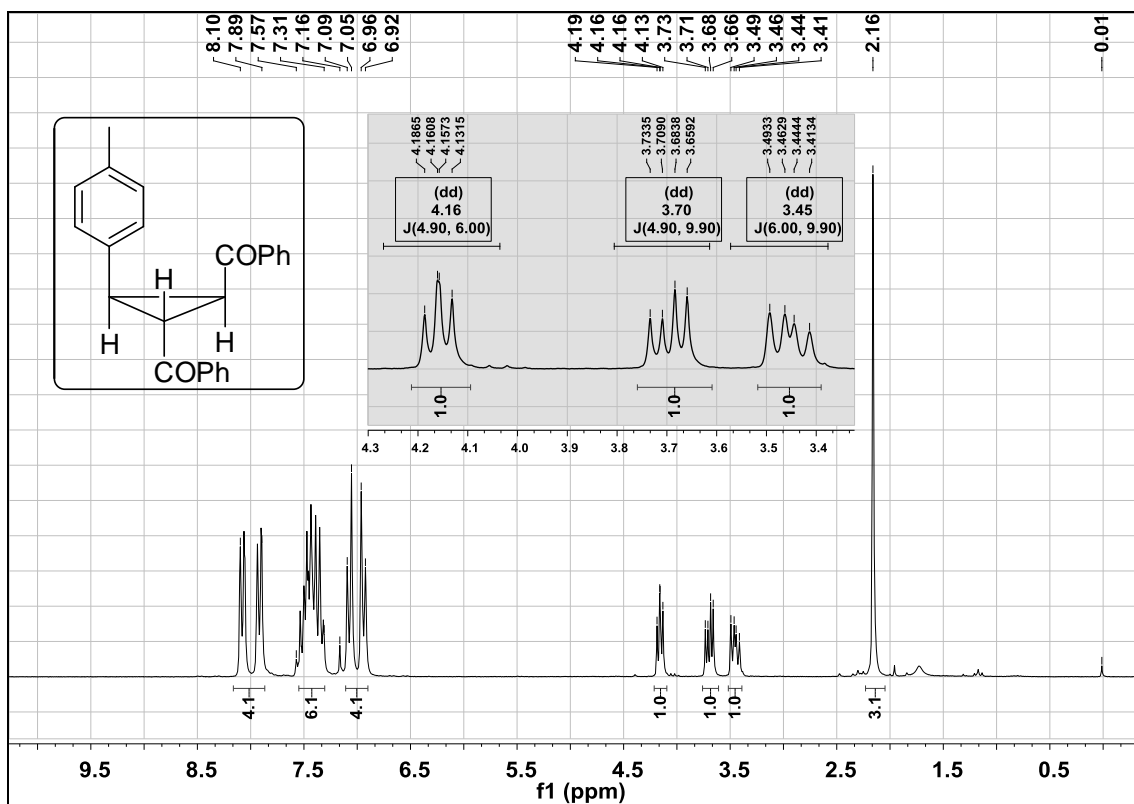


Figura 60. Espectro de RMN de ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 200 MHz.

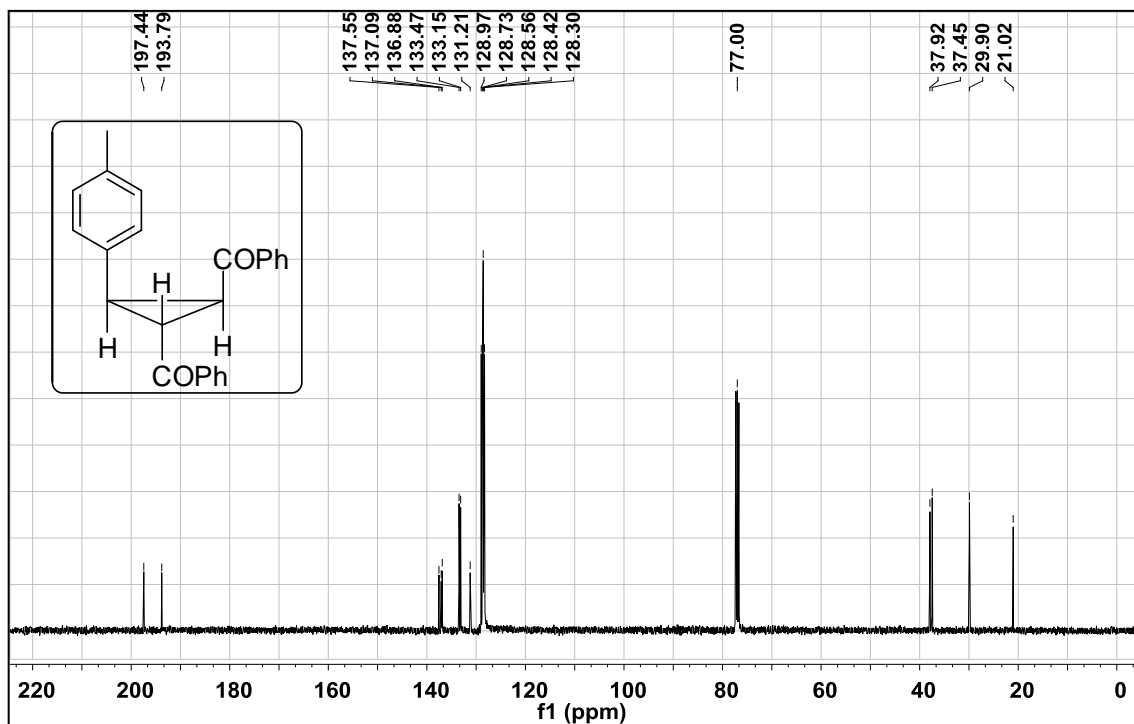


Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C do composto 7e em CDCl_3 a 100 MHz.

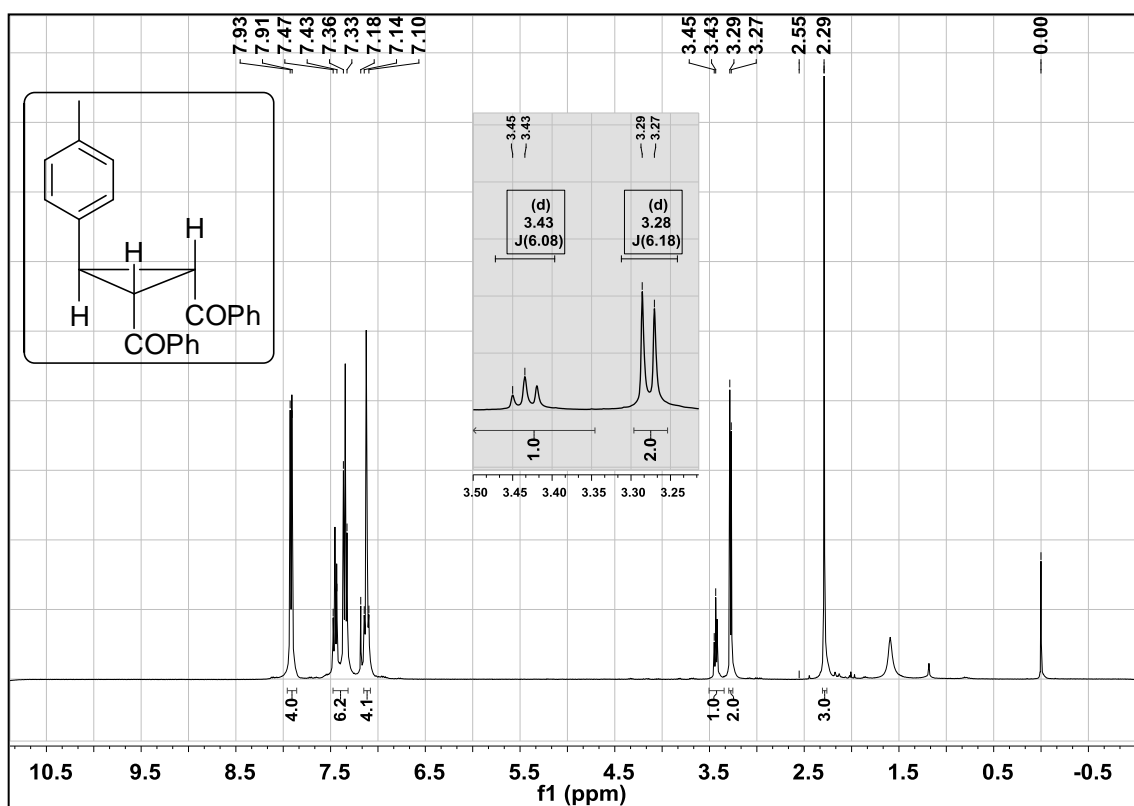


Figura 62. Espectro de RMN de ^1H do composto 7e em CDCl_3 a 400 MHz.

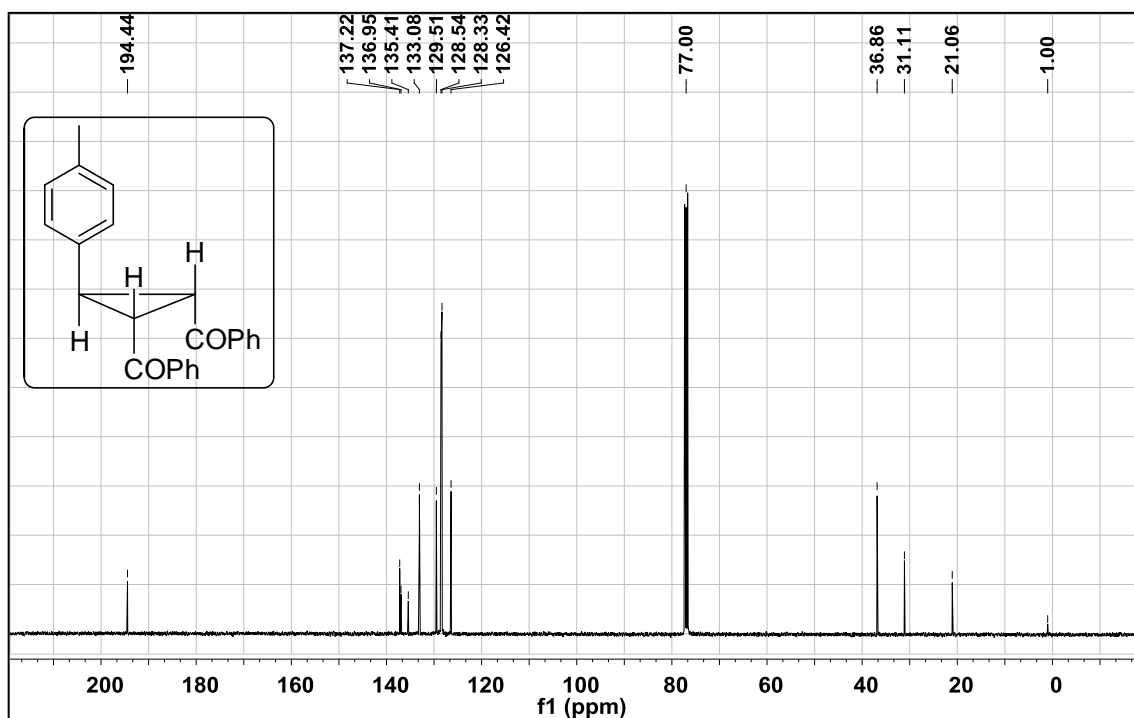


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7'e** em CDCl_3 a 100 MHz.

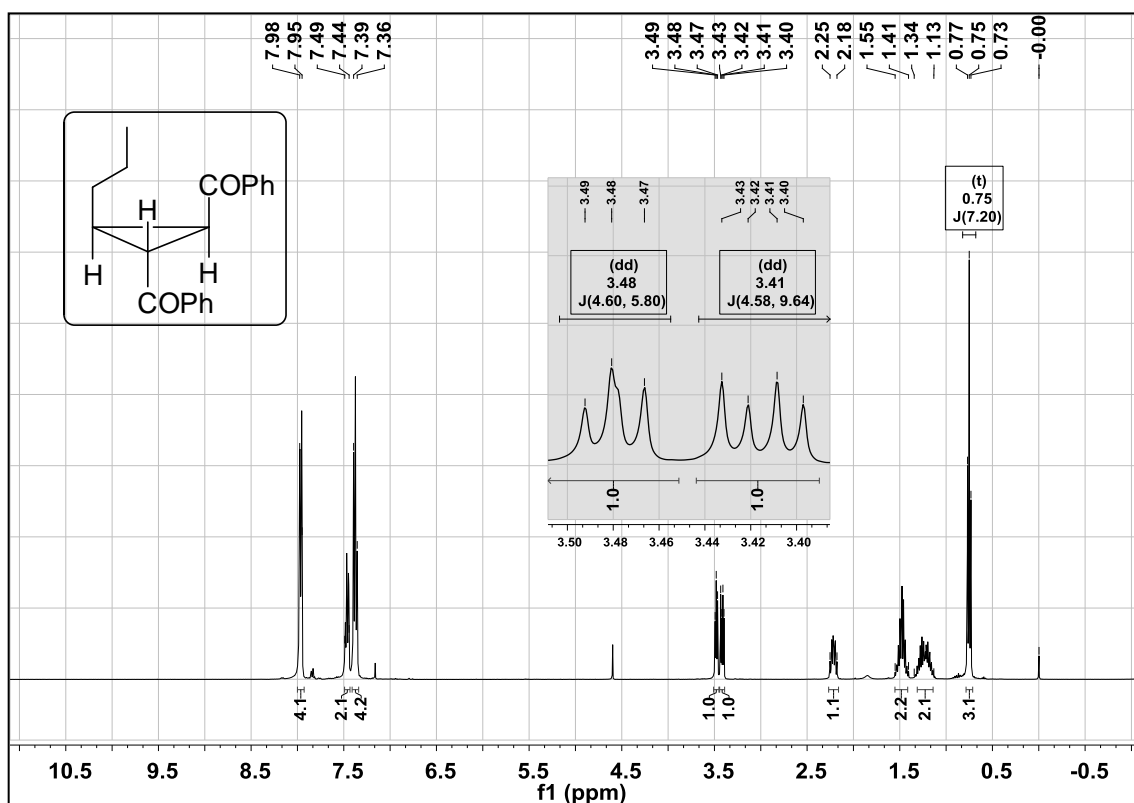


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H do composto **7g** em CDCl_3 a 400 MHz.

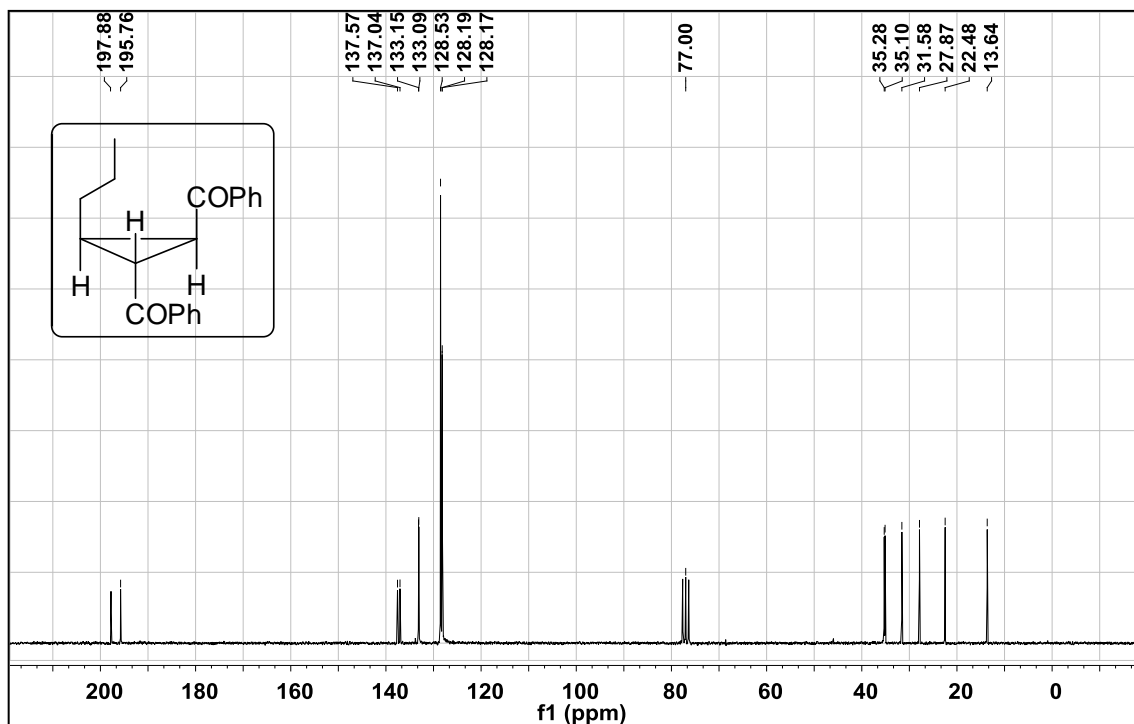


Figura 65. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7g** em CDCl_3 a 50 MHz.

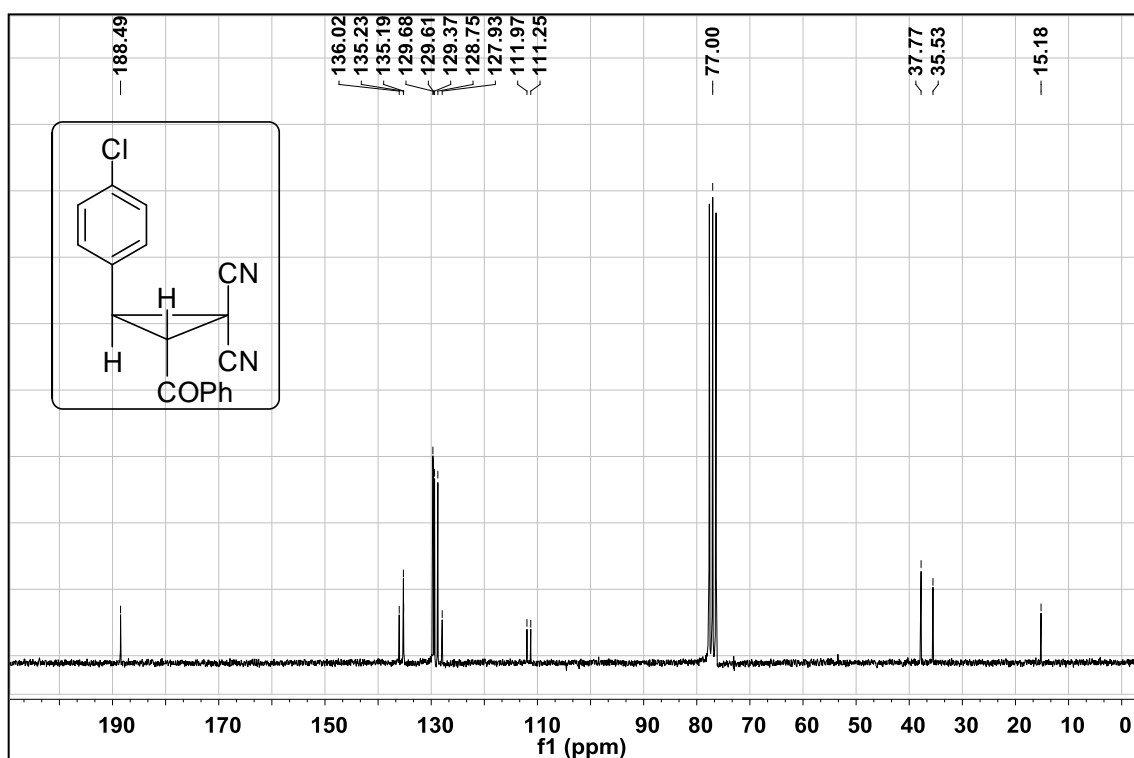


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **7i** em CDCl_3 a 50 MHz.

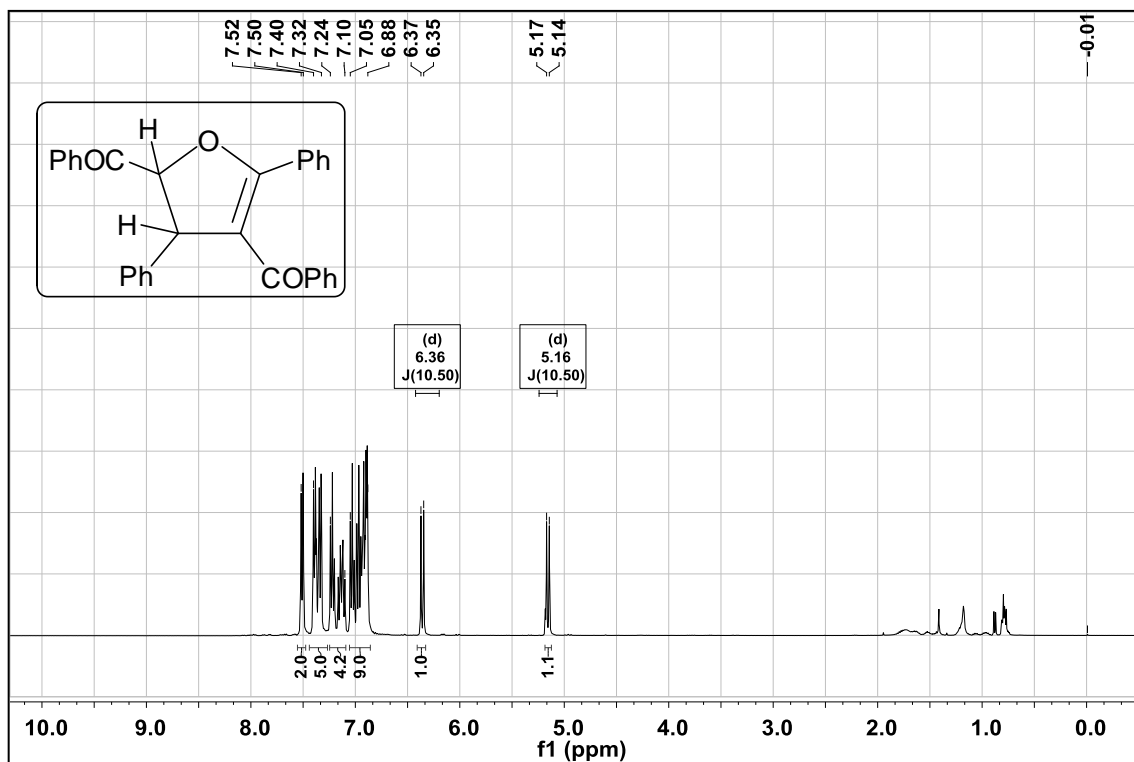


Figura 67. Espectro de RMN de ¹H do composto 8 em CDCl₃ a 400 MHz.

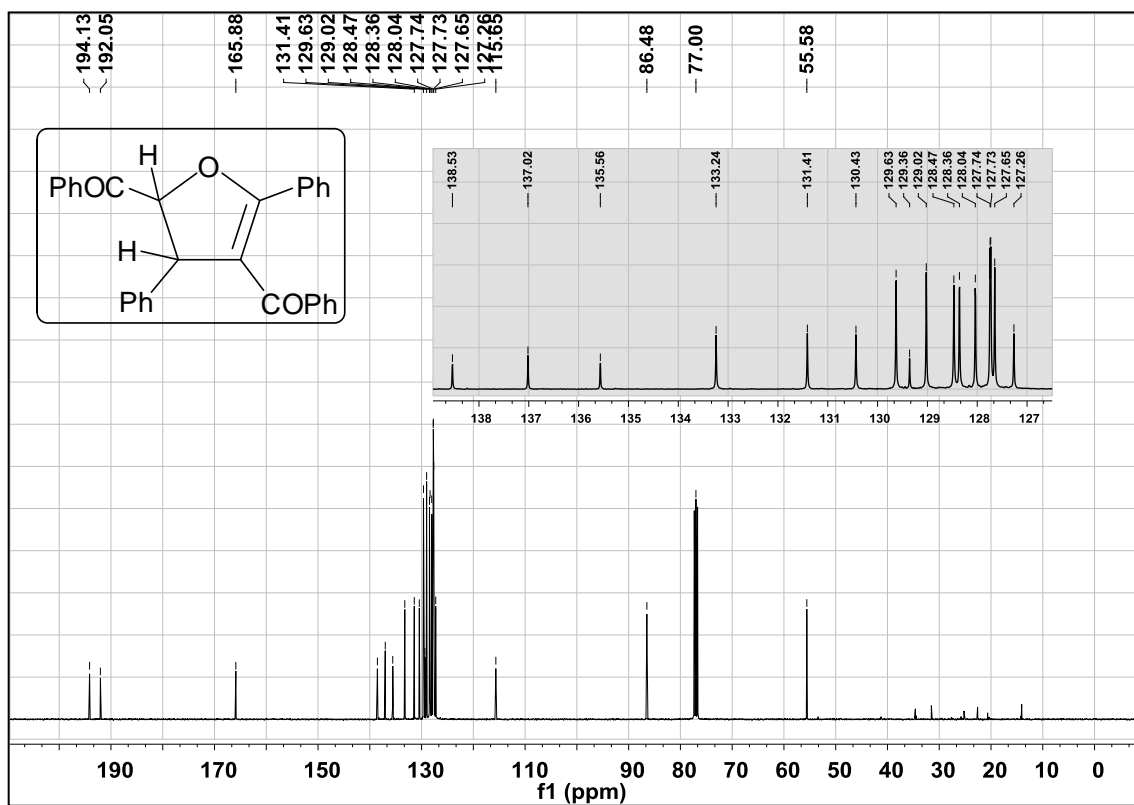


Figura 68. Espectro de RMN de ¹³C do composto 8 em CDCl₃ a 100 MHz.

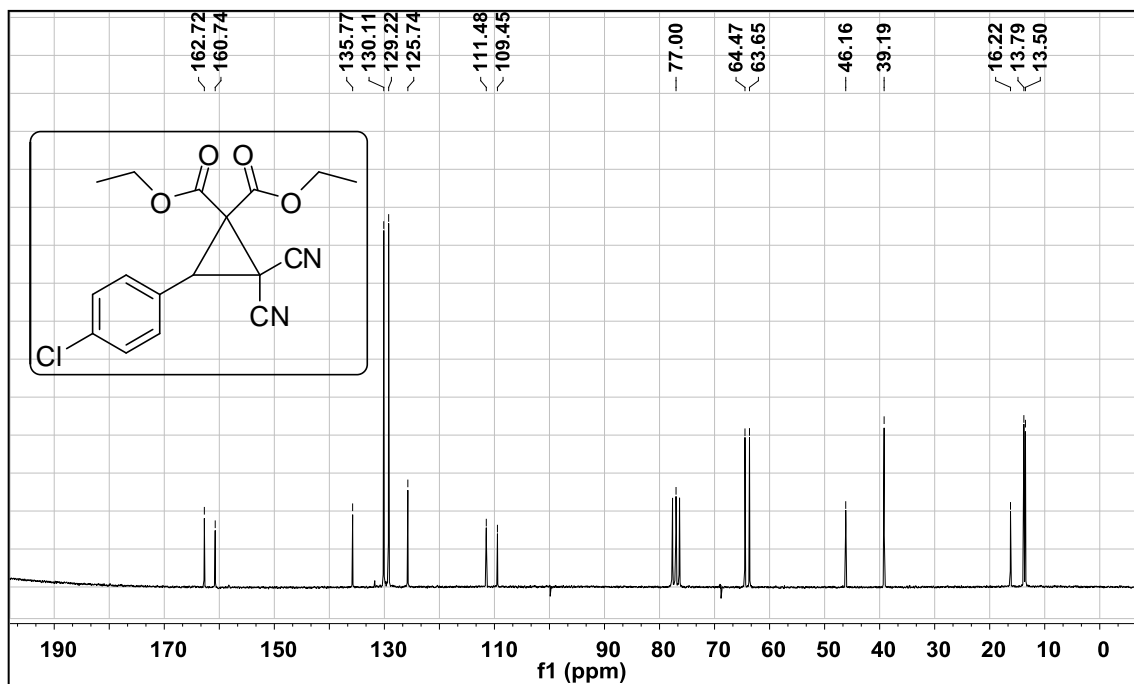


Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C do composto **9e** em CDCl_3 a 50 MHz.