

Universidade Estadual de Campinas

Instituto de Química

Departamento de Química Orgânica

Adição de aliltricloroestanas quirais a metilcetonas e isatinas

Dissertação de Mestrado

Autora: Valéria de Assis Vasconcelos

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

31 de julho de 2009

Campinas – SP – Brasil

LQOS

Laboratório de Química Orgânica Sintética

(<http://www.lqos.iqm.unicamp.br>)

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO
INSTITUTO DE QUÍMICA DA UNICAMP**

V441a	Vasconcelos, Valéria de Assis. Adição de aliltricloroestananas quirais a metilcetonas e isatinas / Valéria de Assis Vasconcelos. -- Campinas, SP: [s.n], 2009. Orientador: Luiz Carlos Dias. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Aliltricloroestananas. 2. Metilcetonas. 3. Isatinas. 4. Álcool homoalílico. I. Dias, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Addition of chiral allyltrichlorostannanes to achiral methyl ketones and isatins

Palavras-chaves em inglês: Allyltrichlorostannanes, Methyl ketones, Isatins, Homoallylic alcohols

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Luiz Carlos Dias (orientador), Angelo da Cunha Pinto (IQ-UFRJ), Antonio Cláudio Herrera Braga (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 31/07/2009

Escola é

...o lugar que se faz amigos.
Não se trata só de prédios, salas, quadros,
Programas, horários, conceitos...
Escola é sobretudo, gente
Gente que trabalha, que estuda.
Que alegra, se conhece, se estima.
O Diretor é gente,
O coordenador é gente,
O professor é gente,
O aluno é gente,
Cada funcionário é gente.
E a escola será cada vez melhor
Na medida em que cada um se comporte
Como colega, amigo, irmão.
Nada de “ilha cercada de gente por todos os lados”
Nada de conviver com as pessoas e depois,
Descobrir que não tem amizade a ninguém.
Nada de ser como tijolo que forma a parede, indiferente, frio, só.
Importante na escola não é só estudar, não é só trabalhar,
É também criar laços de amizade, é criar ambiente de camaradagem,
É conviver, é se “amarrar nela”!
Ora é lógico...
Numa escola assim vai ser fácil! Estudar, trabalhar, crescer,
Fazer amigos, educar-se, ser feliz.
É por aqui que podemos começar a melhorar o mundo.
(Paulo Freire)

“Divinizar ou diabolizar a tecnologia ou a ciência é uma forma altamente negativa e perigosa de pensar errado. De testemunhar aos alunos, às vezes com ares de quem possui a verdade, um rotundo desacerto. Pensar certo, pelo contrário, demanda profundidade e não superficialidade na compreensão e na interpretação dos fatos. Supõe a disponibilidade à revisão dos achados, reconhece não apenas a possibilidade de mudar de opção, de apreciação, mas o direito de fazê-lo. Mas como não há pensar certo à margem de princípios éticos, se mudar é uma possibilidade e um direito, cabe a quem muda – exige o pensar certo – que assuma a mudança operada. Do ponto de vista do pensar certo não é possível mudar e fazer de conta que não mudou. É que todo pensar certo é radicalmente coerente”

FREIRE, Paulo. *Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa*. 15. ed. São Paulo : Paz e Terra, 2000. p 36-37.

Dedico esse trabalho
aos meus pais, Rivaír e
María.

Agradecimento

Especialmente ao Prof. Luiz Carlos Dias pela oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisas, pela infinita paciência, amizade, auxílio e compreensão.

A todos do grupo LQDS, Marco, Marco Dessoy, Carol, Leila, Airton, Sávio, Fernanda, Robson, Emílio e Ellen. Queria agradecer principalmente aos meus grandes amigos Anderson, meu ex-vizinho de bancada, e Dimas, meu companheiro de cantoria, pela agradável companhia durante esse tempo em que passamos juntos. A todos os antigos integrantes do grupo, Gliseida, Tatiana, Vandinha, Juliana, Simone, Paulo e Andréa. Queria agradecer principalmente ao ex-doutorando Leonardo, que me orientou durante a Iniciação Científica, que com grande paciência e entusiasmo, mostrou-me como a Química Orgânica era fascinante.

A todos os funcionários do IQ e ao Instituto de Química.

Aos meus pais, Rivaír e Maria, por toda dedicação e amor durante toda minha vida.

A meu irmão Getúlio e minha cunhada Anna. Aos meus tios, principalmente minha querida tia Livia e minha priminha Gisele, por todo amor e amizade. A minha avó, Dona Efigênia e a todos os meus familiares que sempre me apoiaram incondicionalmente.

Ao meu querido e amado namorado Alessandro pelo amor, compreensão, dedicação e apoio.

Aos grandes amigos que fizeram parte da minha vida durante todos esses anos em Campinas, Roberta, Helguetes, Gísele, Flavinha, Renata, Priscila e Aline.

A CNPq e Fapesp pela bolsa e auxílio financeiro.

Curriculum vitae

Valéria de Assis Vasconcelos

Endereço Acadêmico

Instituto de Química – Unicamp

Laboratório D-366 – Caixa Postal 6154 – CEP 13083-790

email: valbohr@hotmail.com

Formação Acadêmica

2006–2009 Instituto de Química – Unicamp – Campinas – SP

Mestrado em Química Orgânica

Projeto: Adição de aliltricloroestananos quirais a cetonas e a isatinas.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias

Agência Financiadora: FAPESP (Processo Nº 05/00549-6)

2005–2007 Instituto de Química – Unicamp – Campinas – SP

Licenciatura em Química

2001–2004 Instituto de Química – Unicamp – Campinas – SP

Bacharelado em Química

1996–1999 Escola Estadual Ary Pimenta Bugelli. Itaú de Minas – MG

Técnico em Química.

1996–1998 Escola Estadual Benedito Ferreira Calafiori. São Sebastião do Paraíso– MG

Magistério (Antigo curso Normal)

Publicações em Periódicos

1 “A Short and Efficient Synthesis of (+)-Prelactone B”. Dias, L.C.; Steil, L.J.; Vasconcelos, V.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 147.

Resumos em Congressos

1. Vasconcelos, V. A.; Dias, L. C. “Addition of chiral allyltrichlorostannanes to achiral methyl ketones”. *Book of abstracts; 12th Brazilian Meeting on Organic synthesis* **2007**, ps188. Itapema, SC, Brasil.
2. Vasconcelos, V. A.; Dias, L. C.; Pinto, A. C.; Silva, B. V. “addition of chiral allyltrichlorostannanes to isatins”. *Book of abstracts; 12th Brazilian Meeting on Organic synthesis* **2007**, ps189. Itapema, SC, Brasil.
3. Vasconcelos, V. A.; Dias, L. C. “Estudo de indução 1,4 vs 1,5 na adição de metilcetonas quirais a aldeídos quirais e aquirais”. *XII Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP* **2004**, Campinas, SP.

Premiações

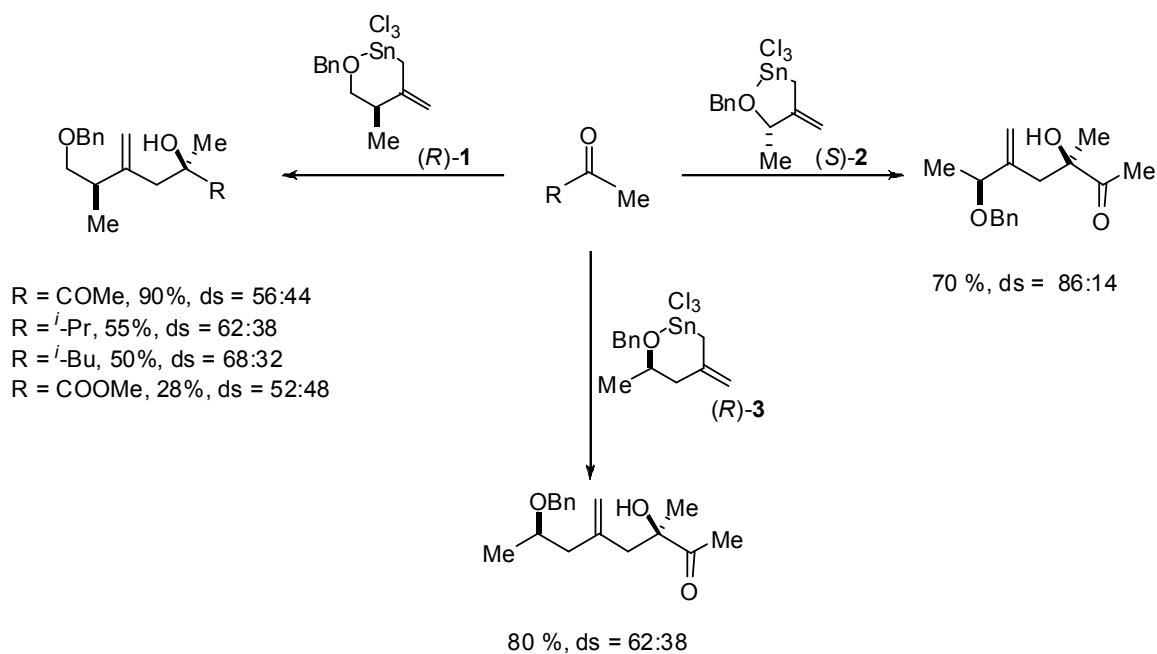
Menção Honrosa pelo trabalho: “*Estudo de indução 1,4 vs 1,5 na adição de metilcetonas quirais a aldeídos quirais e aquirais*”, considerado um dos melhores na área de Ciências Exatas, premiado no XII Congresso de Iniciação Científica da UNICAMP, 2004.

Resumo

A preparação de álcoois homoalílicos através da adição de um reagente organometálico alílico a aldeídos é um dos processos mais importantes em síntese orgânica.

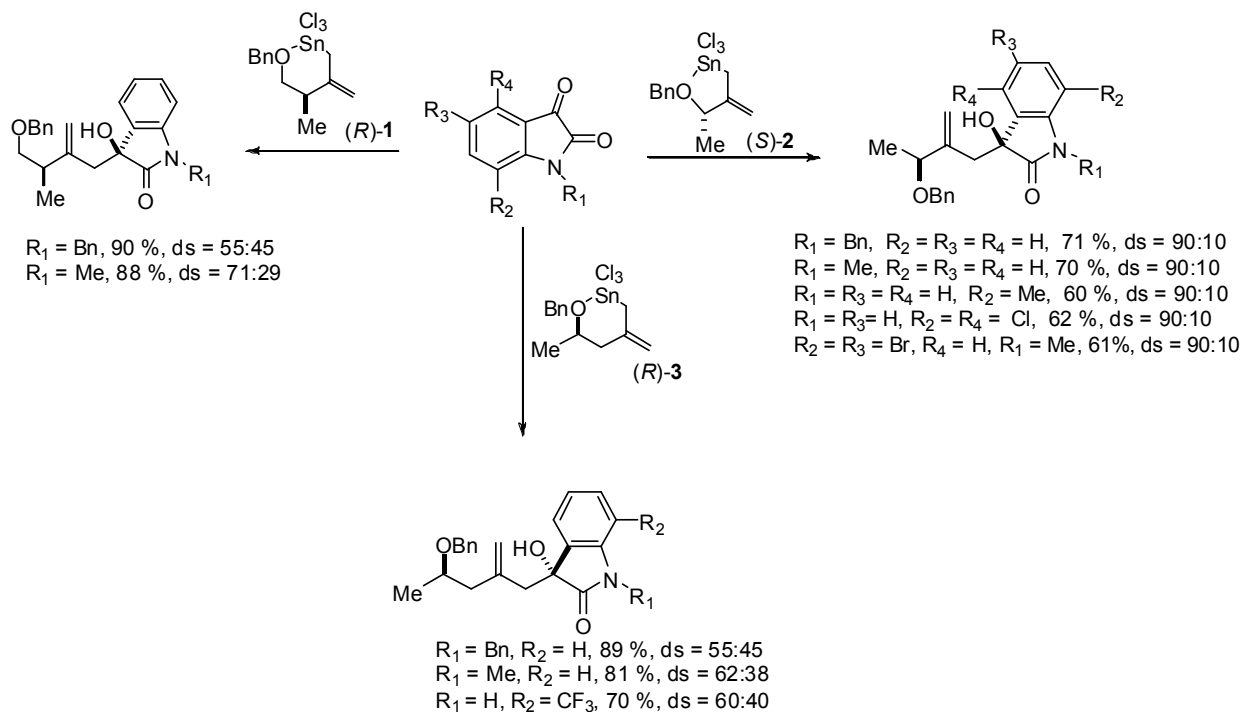
O objetivo desse trabalho foi investigar o comportamento das aliltricloroestananas quirais (**1**, **2** e **3**) em reações com metilcetonas e isatinas levando a álcoois homoalílicos contendo um centro quaternário estereogênico.

As reações de acoplamentos envolvendo as aliltricloroestananas (*R*)-**1**, (*S*)-**2** e (*R*)-**3** (preparadas *in situ* a partir dos alilsilanos correspondentes) e diferentes metilcetonas levaram à formação dos álcoois homoalílicos com baixos a moderados níveis de diastereosseletividades.



As reações de acoplamentos de diferentes *N*-alquil isatinas com as aliltricloroestananas (*R*)-**1**, (*S*)-**2** e (*R*)-**3** forneceram os álcoois homoalílicos com baixos a altos níveis de diastereosseletividades e bons rendimentos.

Vale aqui ressaltar a dificuldade no controle da estereoquímica relativa nesse tipo de reação, pois a mesma resulta na geração de centros quaternários.

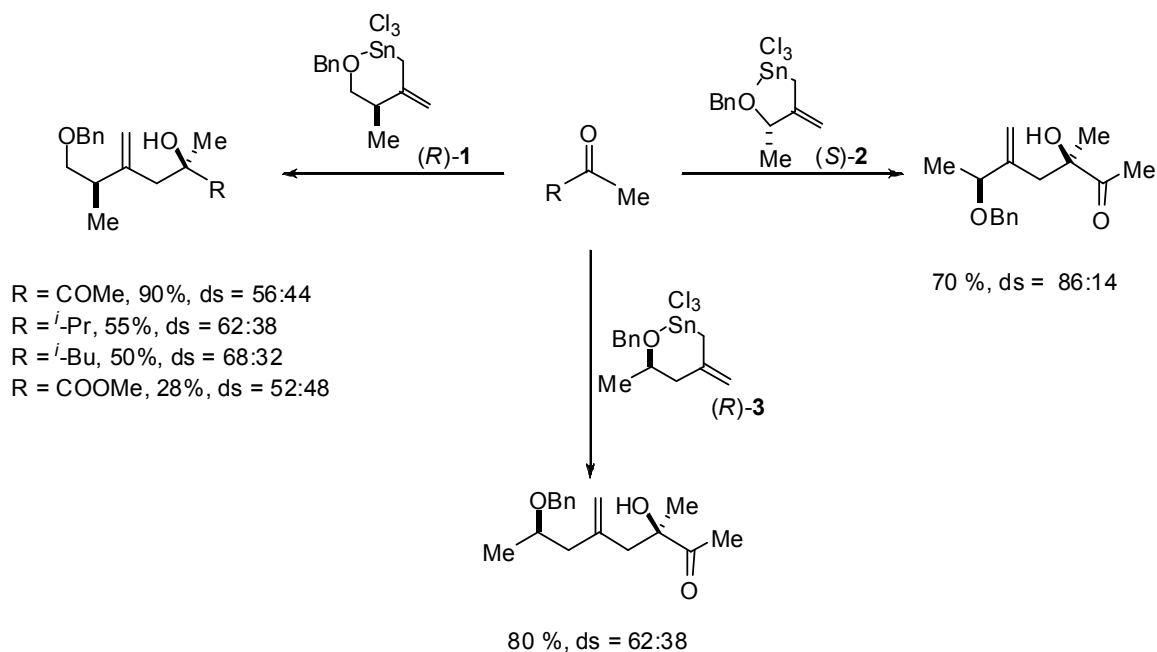


Abstract

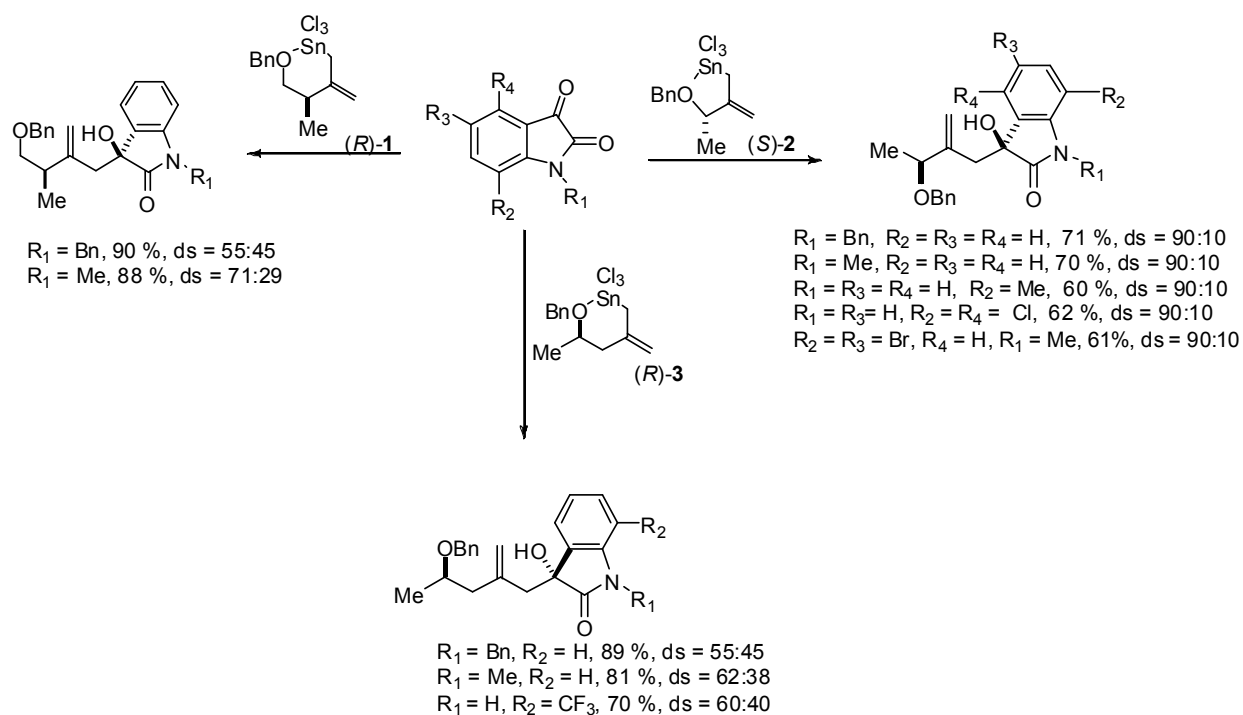
The preparation of homoallylic alcohols through the addition of an organometallic allylic reagent to aldehydes is one of the most important processes in organic synthesis.

The objective of this work was to investigate the reactions of chiral allyltrichlorostannanes (**1**, **2** and **3**) with achiral methyl ketones and isatins leading to homoallylic alcohols containing a quaternary stereogenic center.

The coupling reaction of achiral methyl ketones with chiral allyltrichlorostannanes (*R*)-**1**, (*S*)-**2** and (*R*)-**3** (prepared *in situ* from the allylsilanes) gave the corresponding homoallylic alcohols with low to moderate levels of diastereoselectivity.



The coupling reaction of *N*-alkyl isatins with chiral allyltrichlorostannanes (*R*)-**1**, (*S*)-**2** and (*R*)-**3** gave the corresponding homoallylic alcohols with low to high levels of diastereoselectivity, in good yields.



Sumário

Lista de abreviaturas.....	xix
Lista de Tabelas.....	xxi
Lista de Figuras.....	xxii
Lista de Esquemas.....	xxiii
1. Introdução.....	1
1.1. Síntese Assimétrica.....	1
1.2. Alilsilanos.....	2
1.3. Álcoois homoalílicos.....	6
1.4. Indução assimétrica-1,4.....	9
1.5. Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisas.....	12
1.6. Estudos espectroscópicos de RMN das aliltricloroestananas (<i>R</i>)- 9 e (<i>S</i>)- 18	15
1.7. Isatinas.....	21
1.8. Formação de Centros Quaternários.....	23
1.8.1. Reações de formação de álcoois terciários.....	28
1.9. Determinação da configuração absoluta de álcoois terciários.....	39
1.9.1. Determinação da configuração absoluta por dicroísmo circular (DC).....	40
2. Objetivos.....	43
3. Resultados e Discussão.....	45
3.1. Preparação dos alilsilanos.....	45
3.1.1. Preparação do alilsilano quiral (<i>R</i>)- 8	45
3.1.2. Preparação do alilsilano quiral (<i>S</i>)- 21	48
3.1.3. Preparação do alilsilano quiral (<i>S</i>)- 64	49
3.2. Preparação das aliltricloroestananas.....	50

3.3. Reações de acoplamentos.....	51
3.3.1. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 9 e metilcetonas.....	51
3.3.2. Reações de acoplamentos envolvendo a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 9 e isatinas.....	57
3.3.3. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18 e metilcetonas.....	59
3.3.4. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18 e isatinas.....	61
3.3.5. Reações de acoplamentos envolvendo a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 53 e metilcetonas.....	65
3.3.6. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 53 e isatinas.....	66
3.3.7. Alquilações de isatinas.....	68
3.3.8. Determinação da estereoquímica relativa.....	69
4. Conclusões e perspectivas.....	73
5. Parte Experimental.....	75
5.1. Reagente e solventes utilizados.....	75
5.2 Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos.....	75
5.2.1. Métodos Cromatográficos.....	75
5.2.2. Métodos Espectrométricos.....	76
5.3. Procedimentos Experimentais.....	77

Lista de Abreviaturas

AcOEt: acetato de etila

Anti: descritor de estereoquímica relativa

BINOL: 1,1'-dinaftaleno-2,2'-diol

Bn: benzila

Boc: *t*-butil carbonil

CCD: cromatografia em camada delgada

CH₂Cl₂: Cloreto de metileno

CSA: ácido (±)-10-canforsulfônico

DAIB: 3-dimetilamino-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ol.

DIPEA: di-*i*-propiletilamina

DMAP: *N,N*-4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

ds: diastereosseletividade

Hex: hexano

HOMO: orbital molecular ocupado de maior energia

HPLC: cromatografia líquida de alta pressão.

HRMS: espectro de massas de alta resolução

i-PrOH: álcool *i*-propílico

IV: infra-vermelho

LUMO: orbital molecular vazio de menor energia

MeOH: álcool metílico

MOM: metoximetil

Nu: nucleófilo

Re: descritor para faces heterotópicas

R_f: fator de retenção

RMN: Ressonância magnética nuclear

SEM: 2-(trimetilsilil)etoximetil

Si: descritor para faces heterotópicas

TBSCl: cloreto de *t*-butildimetilsilila

TMSCl: cloreto de trimetilsilila

THF: tetrahidrofurano

UV: ultra-violeta

Lista de Tabelas

Tabela 1. Adição de aliltricloroestana quiral a aldeídos aquirais.....	14
Tabela 2. Condições reacionais das reações aldólicas entre a isatina 41 e a cetona 42	34
Tabela 3. Reações aldólicas entre a isatina 41 e a cetona 42 na presença dos catalisadores 39 e 40	35
Tabela 4. Reações aldólicas entre diferentes isatinas e a cetona 42 na presença do catalisador diamida 40	36

Lista de Figuras

Figura 1. Ativação da dupla ligação no alilsilano.....	3
Figura 2. Efeito de hiperconjugação.....	4
Figura 3. Energia dos orbitais σ C-C / σ^* C-C e σ C-Si / σ^* C-Si.....	5
Figura 4. Altoirtina C (espongistatina 2) e fragmento C8-C15.....	7
Figura 5. Tautomicina e fragmento C18-C26.....	8
Figura 6. Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) para os alilsilanos (<i>R</i>)- 8 , (<i>S</i>)- 21 e 22 e para as alilestananas (<i>R</i>)- 9 , (<i>S</i>)- 18 e 23	17
Figura 7. Valores de deslocamento químico de estanho no espectro de RMN de ^{119}Sn para aliltricloroestananas (referência interna: Me_4Sn , 0 ppm).....	18
Figura 8. Valores de energia e coeficientes no HOMO.....	20
Figura 9. Isatina (1H-indol-2,3-diona).....	21
Figura 10. Convolutamidinas.....	22
Figura 11. Produtos naturais que apresentam centros quaternários.....	24
Figura 12. Indução estereosseletiva sobre uma olefina.....	25
Figura 13. Indução estereosseletiva sobre uma carbonila pró-quiral.....	26
Figura 14. Dessimetrização de um carbono quaternário.....	27
Figura 15. Organocatalisadores bifuncionais.....	34
Figura 16. Estado de transição proposto.....	38
Figura 17. Fitoalexinas.....	41
Figura 18. (3 <i>S</i>)-3-(3-cloro-2-metilenobutil)-3-hidroxi-1-metil indolin-2-ona.....	71

Lista de Esquemas

Esquema 1. Adição de alilsilanos a aldeídos.....	3
Esquema 2. Estabilização do carbocátion por hiperconjugação na protodessililação.....	6
Esquema 3. Adição de aliltricloroestananas a aldeídos.....	7
Esquema 4. Indução realizada pelo nucleófilo.....	9
Esquema 5. Reação de formação do fragmento C8-C15 (2) da altoirtina C....	10
Esquema 6. Indução 1,4- <i>anti</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 12	11
Esquema 7. Indução 1,4- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 15	11
Esquema 8. Indução 1,4- <i>syn</i> observada para a aliltricloroestanana quiral 9	13
Esquema 9. Acoplamento da aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18 com aldeídos aquirais.....	14
Esquema 10. Preparação das aliltricloroestananas (<i>R</i>)- 9 , (<i>S</i>)- 18 e 23	16
Esquema 11. Reações de troca $\text{SiMe}_3/\text{SnCl}_3$ entre os alilsilanos e o SnCl_4 e obtenção das respectivas aliltricloroestananas.....	19
Esquema 12. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a enona 54	25
Esquema 13. Adição de dimetilzinco a α -cetoésteres catalizada por mandelamida.....	26
Esquema 14. Reação de metátese mediada pelo catalisador quiral 31	28
Esquema 15. Adição assimétrica do difenil zinco a cetona 33	29
Esquema 16. Estratégias de alilações catalíticas de cetonas.....	30

Esquema 17. Otimização do procedimento para a alilação assimétrica de cetonas feita por Walsh e colaboradores.....	32
Esquema 18. Alilação assimétrica de cetonas.....	33
Esquema 19. Reações aldólicas entre a isatina 41 e a cetona 42	34
Esquema 20. Reações aldólicas entre a isatina 41 e a cetona 42 na presença dos catalisadores 39 e 40	35
Esquema 21. Reações aldólicas entre diferentes isatinas e a cetona 42	36
Esquema 22. Síntese da (<i>S</i>)-convolutamidina A.....	37
Esquema 23. Síntese da (<i>R</i>)-convolutamidina A.....	38
Esquema 24. Adição de aliltricloroestanas quirais a metilcetonas.....	44
Esquema 25. Formação do tricloroacetimidato de benzila.....	45
Esquema 26. Proteção do éster (<i>S</i>)- 55	46
Esquema 27. Obtenção do alilsilano (<i>R</i>)- 8	47
Esquema 28. Complexo de $CeCl_3$ com um reagente de Grignard.....	48
Esquema 29. Reação de protodessililação de um alilsilano.....	48
Esquema 30. Obtenção do alilsilano (<i>S</i>)- 21	49
Esquema 31. Obtenção do alilsilano (<i>R</i>)- 63	50
Esquema 32. Obtenção das aliltricloroestanas a partir de seus respectivos alilsilanos.....	51
Esquema 33. Reação entre o composto 65 e a aliltricloroestana (<i>R</i>)- 9	52
Esquema 34. Reações de acoplamento com a aliltricloroestana (<i>R</i>)- 9	54
Esquema 35. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestana 9	55

Esquema 36. Estados de transição propostos para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana 9 e metilcetonas.....	56
Esquema 37. Reação entre isatinas e a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 9	57
Esquema 38. Estados de transição propostos para a reação de acoplamento da aliltricloroestanana 9 com isatinas.....	58
Esquema 39. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana 18	60
Esquema 40. Reação entre o composto 65 e a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18	60
Esquema 41. Reação entre a isatina 74 e a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18	61
Esquema 42. Reações entre as isatinas 77 e a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18	62
Esquema 43. Reações entre as isatinas 88-92 e a aliltricloroestanana (<i>S</i>)- 18	63
Esquema 44. Estados de transição para a reação de acoplamento da aliltricloroestanana 18 com as isatinas.....	64
Esquema 45. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana 53	65
Esquema 46. Reação de acoplamento entre a 2,3-butanodiona e a aliltricloroestanana 53	66
Esquema 47. Reação entre a isatina 74 e a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 53	67
Esquema 48. Reação entre a isatina 77 e a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 53	67
Esquema 49. Reação entre a isatina 100 e a aliltricloroestanana (<i>R</i>)- 53	67

Esquema 50. Alquilação das isatinas.....	68
Esquema 51. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos 84 e 85	69
Esquema 52. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos 86 e 87	70
Esquema 53. Segunda tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos 86 e 87	72

1. Introdução

1.1. Síntese Assimétrica

Um dos grandes desafios da Química orgânica sintética é a preparação de substâncias enantiomericamente enriquecidas através da síntese exclusiva ou preferencial de um estereoisômero.

Neste tema, podemos incluir a síntese assimétrica, que pode ser alcançada através do uso de um indutor de quiralidade, catalisador quiral (metodologia química ou envolvendo biocatálise) ou como consequência da indução assimétrica ocasionada pelos centros estereogênicos já presentes no substrato.

O uso de substratos quirais possibilita a formação de novos centros estereogênicos a partir de matérias-primas quirais através de reações diastereosseletivas, onde um centro quiral presente no substrato induz a formação de novos centros no produto.¹

O uso de substratos quirais é uma metodologia viável economicamente para a síntese de moléculas-alvo específicas, pois a pureza ótica dos produtos quirais pode ser assegurada pela quiralidade do substrato.

A importância de se descobrir novas rotas de síntese assimétrica decorre do fato de que formas enantioméricas de um produto natural ou sintético interagem de diferentes maneiras com sistemas biológicos formados a partir de moléculas quirais (aminoácidos, carboidratos, etc.) e, por essa razão, podem apresentar propriedades biológicas e farmacológicas distintas. Esta ação diferenciada dos enantiômeros de uma substância nos organismos vivos levou ao surgimento de processos industriais em áreas onde a pureza ótica é

1. Pinheiro, S.; Ferreira, V. F. *Quím. Nova.* **1998**, *21*, 312.

fundamental para a qualidade do produto, tais como: farmacêutica, alimentícia, de produtos agrícolas e perfumaria.¹

1.2. Alilsilanos

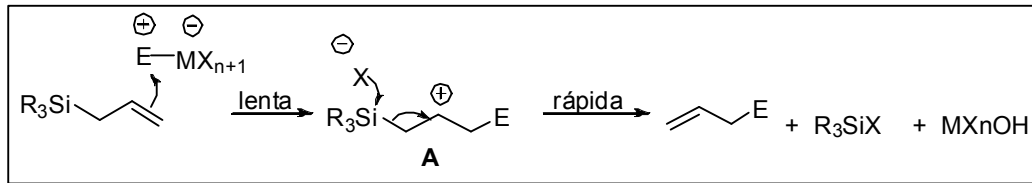
Quando um ácido de Lewis complexa com o oxigênio de um composto carbonílico, faz com que haja uma diminuição na energia do LUMO deste sistema, tornando-o mais propenso a sofrer um ataque nucleofílico. O estudo desse fenômeno é muito importante na química orgânica, visto que permitiu o desenvolvimento de reagentes nucleofílicos que atuam em condições mais brandas, como por exemplo, os organossilanos.²

Na ausência de um ácido de Lewis, os alilsilanos reagem apenas com aldeídos e cetonas extremamente eletrofílicos, como hexafluoroacetona.³ Na presença de ácidos de Lewis, alilsilanos reagem com aldeídos e cetonas através de um mecanismo de substituição eletrofílica (Esquema 1). Nesse tipo de substituição eletrofílica (S_E1)⁴, a etapa lenta consiste na formação do carbocátion intermediário **A**.

2. Denmark, S. E.; Almstead, N. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3133.

3. Abel, E. W.; Rowley, R. J. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *37*, 57.

4. (a) Fleming, I. *Chem. Soc. Rev.* **1981**, *10*, 83. (b) Sakurai, H. *Pure App. Chem.* **1982**, *54*, 1. (c) Colvin, E.W. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 15. (d) Pillot, J. P.; Délérís, G.; Dunoguès, J.; Calas, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3397. (e) Hughes, L. R.; Schmid, R.; Johnson, W. S. *Bioorg. Chem.* **1979**, *8*, 513. (f) Hosomi, A.; Shirahata, A.; Sakurai, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043. (g) Sarkar, T. K.; Andersen, N. H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3513. (h) Trost, B. M.; Vincent, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5680.

Esquema 1. Adição de alilsilanos a aldeídos.

Uma grande variedade de ácidos de Lewis pode ser utilizada para promover estes acoplamentos, mas tetracloreto de titânio (TiCl_4), tetracloreto de estanho (SnCl_4) e trifluoreto de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) são os mais utilizados.

A vantagem de se utilizar um reagente organossilício em reações cujo objetivo é a formação de ligações C-C de forma estereosseletiva, está no fato de que tais reagentes podem ser submetidos a diversas condições reacionais e apresentam a habilidade de funcionarem como potentes nucleófilos. Podemos citar como principais componentes eletrônicos do silício o efeito indutivo e o efeito de hiperconjugação.⁵

O grupo trialquilsilil age nos alilsilanos através de um efeito indutivo doador de elétrons ativando a dupla ligação para um ataque eletrofílico⁶. Há uma doação da densidade eletrônica do orbital $\sigma_{\text{C-Si}}$ para o orbital $\pi^*_{\text{C=C}}$. Assim, o carbono 3 apresenta um maior valor de coeficiente no HOMO, sendo portanto o carbono mais rico em elétrons (Figura 1).

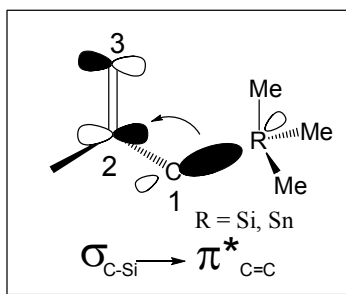


Figura 1. Ativação da dupla ligação no alilsilano.

5. Panek, J. S.; Masse, C. E. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1293.

6. Fleming, I. *Chemtracts: Organic Chemistry* **1996**, 9, 1.

O silício também estabiliza, por hiperconjugação, o intermediário carbocátion em posição β através do alinhamento do orbital $\sigma_{\text{C-Si}}$ com o orbital LUMO (orbital “p” vazio) do carbocátion (Figura 2).⁷

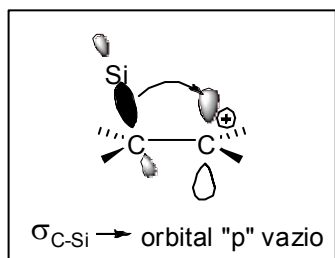


Figura 2. Efeito de hiperconjugação.

Esse efeito pode ser explicado pela teoria dos orbitais moleculares de fronteira, que afirma que a energia do orbital $\sigma_{\text{C-Si}}$ é maior do que a do orbital $\sigma_{\text{C-C}}$. Assim, o orbital $\sigma_{\text{C-Si}}$ (melhor doador de elétrons) interage melhor com o orbital LUMO do carbocátion e conseqüentemente, uma ligação C-Si estabiliza um carbocátion mais efetivamente, por hiperconjugação, do que uma ligação C-C ou C-H (Figura 3).

7. Barton, S. D.; Ollis, W. D. *Comprehensive Organic Chemistry* **1979**, 3, 541.

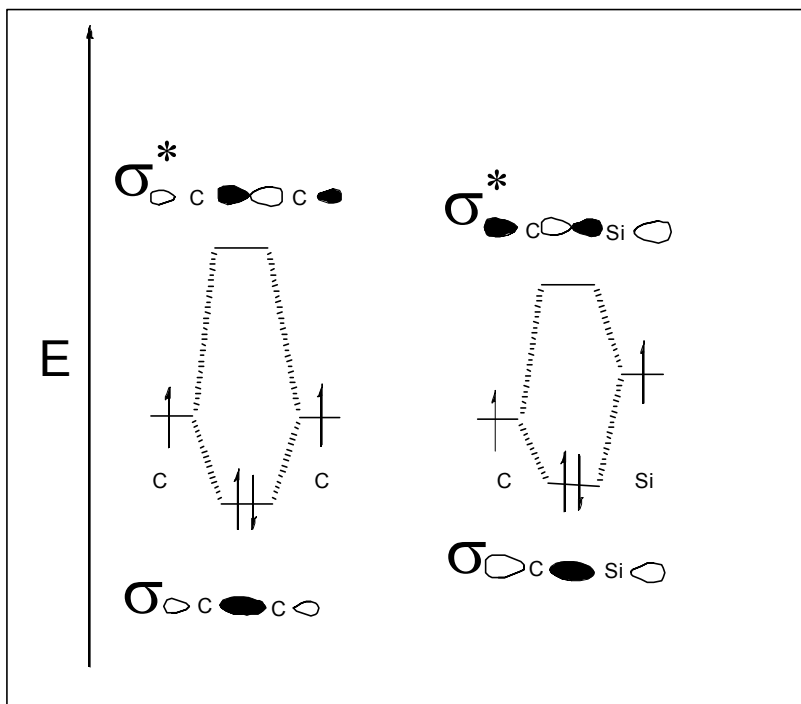
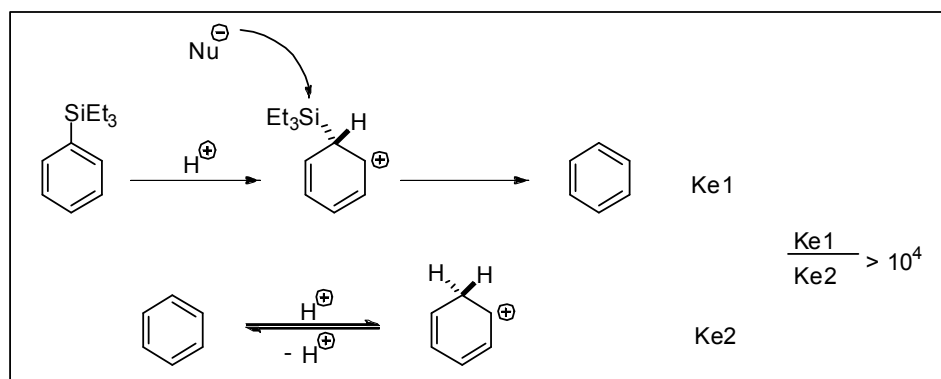


Figura 3. Energia dos orbitais $\sigma_{\text{C-C}}/\sigma^*_{\text{C-C}}$ e $\sigma_{\text{C-Si}}/\sigma^*_{\text{C-Si}}$

Trabalhos realizados por Eaborn⁸ evidenciaram a estabilização do carbocátion pela ligação C-Si. Eaborn observou que a protodessililação do trietilsililbenzeno é cerca de 10^4 vezes mais rápida do que a adição de um próton ao anel benzênico. Esse aumento da velocidade da reação foi justificado pelo efeito doador de elétrons da ligação C-Si por hiperconjugação (Esquema 2).

8. Eaborn, C. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1972**, 1255.

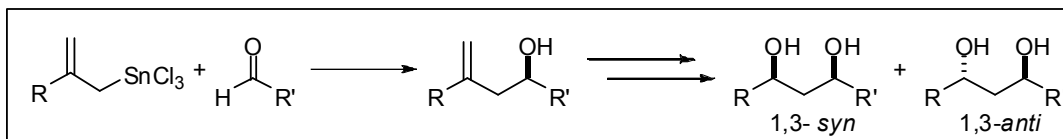
Esquema 2. Estabilização do carbocátion por hiperconjugação na protodessililação

1.3. Álcoois homoalílicos

A preparação de álcoois homoalílicos através da reação de adição de reagentes organometálicos alílicos a compostos carbonílicos, tais como aldeídos e cetonas, é um dos processos mais importantes em síntese orgânica. A subunidade álcool homoalílico está presente em diversas moléculas com atividades farmacológicas bastante destacadas e diversificadas, tais como macrolídeos, poliéteres e antibióticos.⁹

O fragmento contendo a função álcool homoalílico formado através da adição de reagentes alílicos a aldeídos é muito interessante e importante do ponto de vista sintético, pois apresenta uma dupla ligação que pode ser funcionalizada de diversas formas. Esta ligação dupla pode gerar uma carbonila que pode ser convertida posteriormente em uma unidade 1,3-diol *syn* ou *anti*, segmento presente em vários produtos naturais bioativos (Esquema 3).

⁹ Roush, W. R. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 2; Trost, B. M.; Fleming, L.; Heathcock, C. H.; Pergamon Press: Oxford, **1991**, 1.

Esquema 3. Adição de aliltricloroestananas a aldeídos.

Como exemplo de produto natural contendo unidades tipo álcool homoalílico podemos destacar a espongistatina 2 (altoirtina C)¹⁰ (**1**), um macrolídeo que apresenta potente atividade antitumoral.

O fragmento C8-C15 (**2**) pode ser obtido através de uma reação entre uma alilestanana quiral e um aldeído (Figura 4).¹⁰

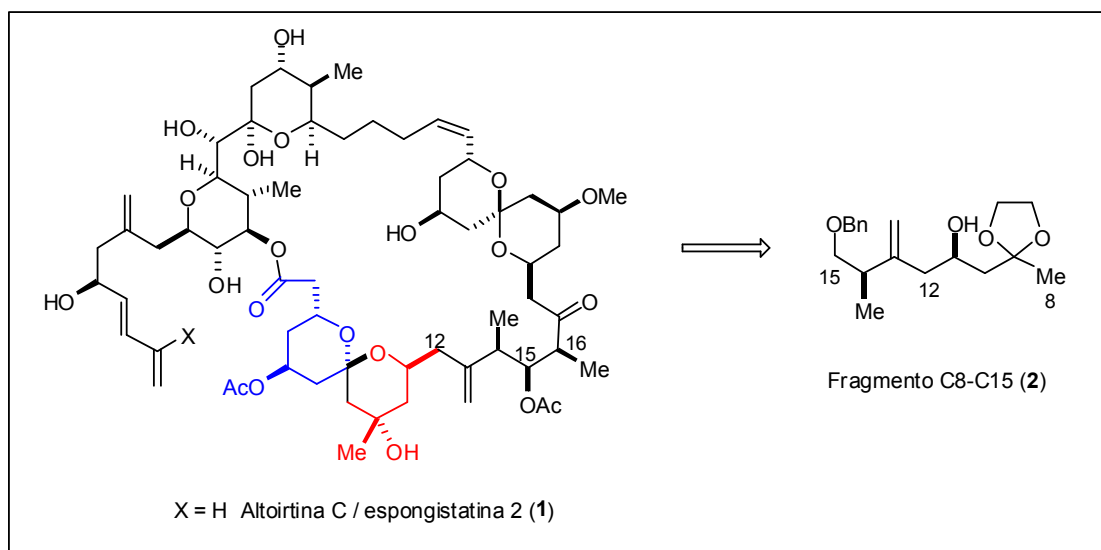


Figura 4. Altoirtina C (espongistatina 2) e fragmento C8-C15.

A tautomicina (**3**), potente inibidor das proteínas fosfatases PP1 e PP2A,

10. (a) Evans, D. A.; Coleman, P.; Dias, L. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2738. (b) Evans, D. A.; Trotter, B. W.; Coleman, P. J.; Côté, B.; Dias, L. C.; Rajapakse, H.; Tyler, A. N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8671.

atua como um antibiótico com atividade antifúngica¹¹. A tautomicina foi isolada de uma cultura de *Streptomyces spiroverticillatus* por Isono e colaboradores.^{12a} Sua estrutura deu início a estudos com o intuito de se obter derivados sintéticos com atividade na inibição dos mecanismos PPs e na regulação do sinal de transdução celular.¹² A ligação entre C21 e C22 do fragmento C18-C26 (**4**), bem como a estereoquímica em C22, poderia ser alcançada através de uma reação de acoplamento entre um aldeído quiral e uma alilestanana ou um alilsilano quiral (Figura 5). A ligação dupla em **4** poderia ser posteriormente convertida em C=O.

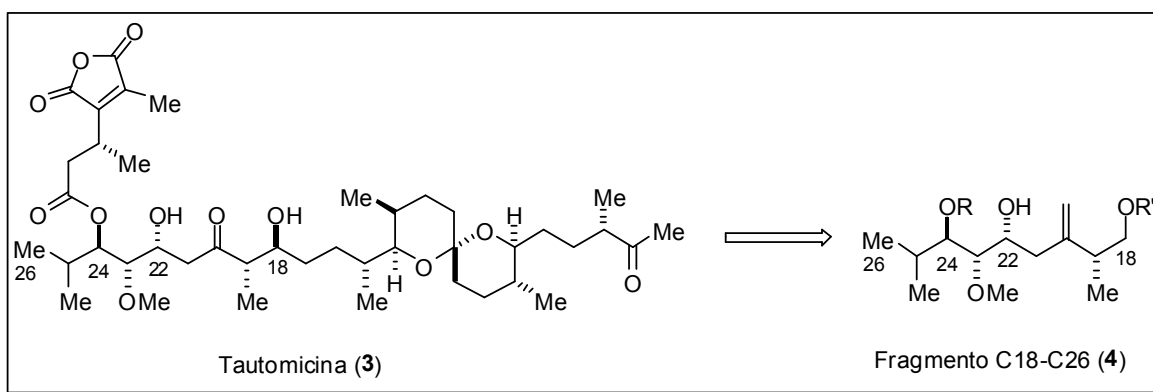


Figura 5. Tautomicina e fragmento C18-C26.

11. Shimizu, S.; Nakamura, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13363.

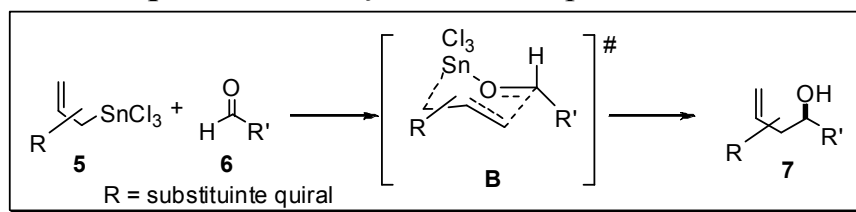
12 (a) Magae, J.; Osada, H.; Fujiki, H.; Saido, T. C.; Suzuki, K.; Nagai, K.; Yamasaki, M.; Isono, K. *Proc. Japan Acad. Ser. B* **1990**, 66, 209. (b) Mackintosh, K.; Klumpp, S. *FEBS Lett.* **1990**, 277, 137. (c) Hori, M.; Magae, J.; Han, Y.-G.; Hatshorne, D. J.; Karaki, H. *FEBS Lett.* **1991**, 285, 145.

1.4. Indução assimétrica-1,4

A indução assimétrica remota pode resultar em bons níveis de seletividade quando a formação do novo centro quiral apresenta como fator de controle, a indução realizada por um nucleófilo quiral.

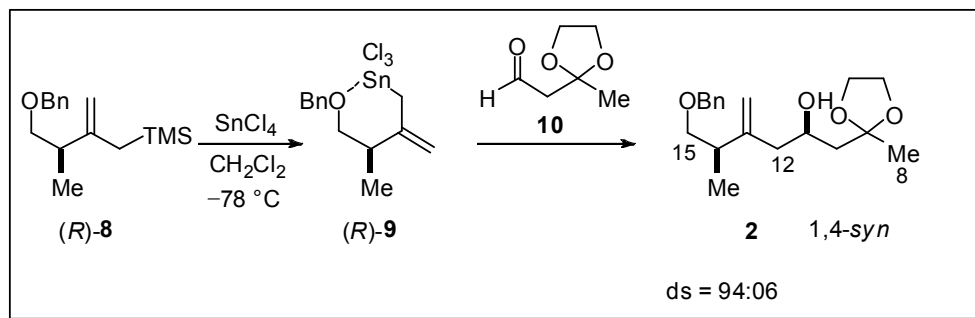
Em reações envolvendo aliltricloroestananas quirais do tipo **5** esse controle é ainda mais acentuado, pois o ácido de Lewis se complexa ao sistema carbonílico **6** e faz parte do próprio nucleófilo. Esta configuração reacional leva a um estado de transição cíclico do tipo Zimmerman-Traxler **B** (Esquema 4), gerando álcoois homoalílicos **7**.¹³

Esquema 4. Indução realizada pelo nucleófilo.



A aliltricloroestanana **9**¹⁰ foi utilizada na síntese da altoirtina C (espongistatina **2**), já comentada anteriormente. Neste trabalho, Evans e colaboradores realizaram uma reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana **9**, (obtida por uma reação de troca de Si por Sn entre o alilsilano **8** e $SnCl_4$), com o aldeído **10** para construir o fragmento C8-C15 (**2**) (Esquema 5). A estereoquímica observada no produto é resultado de uma indução 1,4-*syn* em que os autores justificam a participação da aliltricloroestanana intermediária, gerada *in situ*, apresentando uma complexação interna entre o grupo $-SnCl_3$ e a função éter $-OBn$.

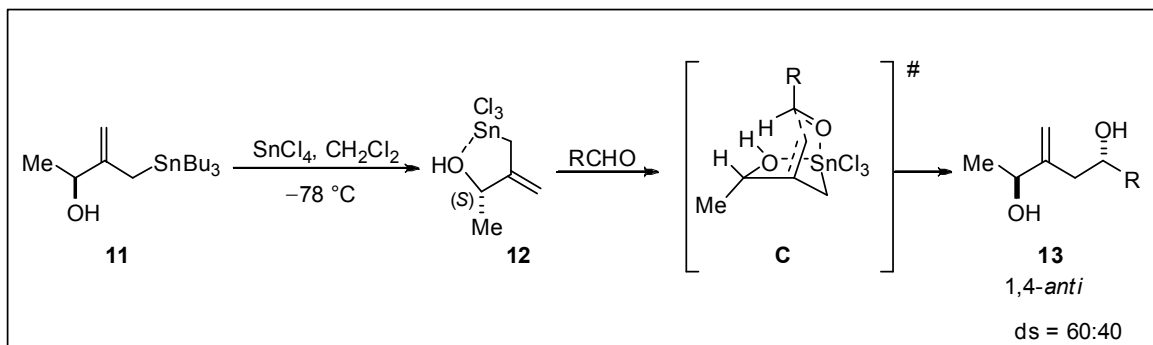
13. Zimmerman, H. E.; Traxler, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1920.

Esquema 5. Reação de formação do fragmento C8-C15 (**2**) da altoirtina C.

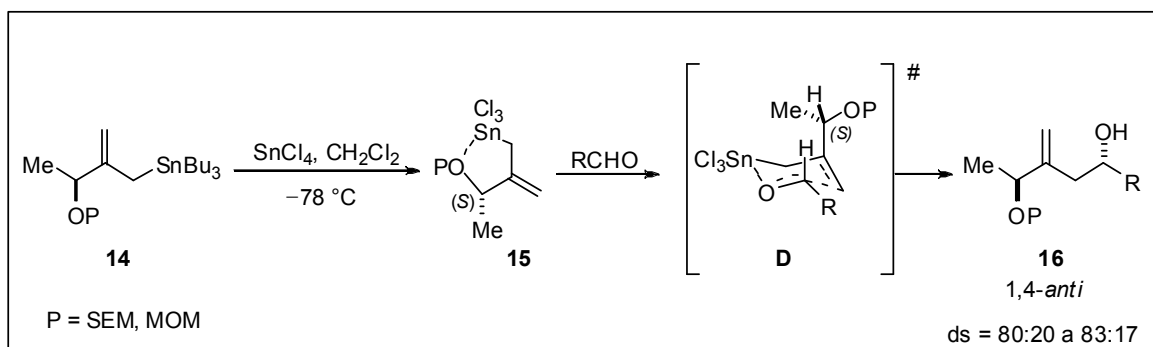
Neste trabalho, não houve uma análise profunda das características estereoelêtrônicas do Estado de Transição para explicar a diastereosseletividade da reação.

O uso de substratos quirais, apesar de ser um método de primeira geração, ainda é muito utilizado. Trabalhos realizados por Thomas e colaboradores descrevem a utilização da aliltricloroestananana **12** com uma hidroxila livre (Esquema 6) em reações de acoplamento com aldeídos aquirais (Esquema 7).¹⁴ Para essas reações de acoplamento, Thomas propõe um estado de transição **C** onde o átomo de estanho permanece coordenado à hidroxila livre e ao oxigênio da carbonila do aldeído (Esquema 6). A aproximação do aldeído acontece pela face menos impedida que é oposta ao grupo metila. A diastereosseletividade observada é justificada pelo estado de transição proposto, embora com a hidroxila livre, seletividades baixas foram observadas.

14. (a) Gruttadauria, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1469. (b) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2549.

Esquema 6. Indução 1,4-*anti* observada para a aliltricloroestanana quiral **12**.

Thomas também utilizou protetores que permitem a quelação ($\text{P} = \text{SEM}, \text{MOM}$)¹⁴. Foi observada uma inversão na indução exercida pela aliltricloroestanana **15**. Para explicação dos resultados, Thomas propôs um estado de transição cíclico de seis membros **D**, porém agora não há a quelação interna entre o átomo de estanho e o de oxigênio, alegando que, por motivos de impedimento estérico, não haveria uma geometria adequada para alinhar a ligação C-Sn e o orbital antiligante $\pi^*_{\text{C}=\text{C}}$. A seletividade facial no estado de transição **D** é justificada pela orientação *anti* à carbonila do grupo $-\text{OP}$ para a minimização dos efeitos de dipolo (Esquema 7).

Esquema 7. Indução 1,4-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **15**.

1.5. Trabalhos anteriores de nosso grupo de pesquisas

Com a finalidade de produzir importantes substratos sintéticos e entender melhor os elementos de controle da estereoquímica relativa em sistemas acíclicos, nosso grupo de pesquisas vem realizando estudos sobre a diastereo-diferenciação simples e a dupla diastereo-diferenciação nas adições de aliltricloroestananas a aldeídos.

Trabalhos anteriores do nosso grupo descreveram a adição de aliltricloroestananas quirais a aldeídos quirais α -metil¹⁵, α -metil- β -alcóxi¹⁶ substituídos e a *N*-Boc- α -aminoaldeídos.¹⁷

Nas reações de adição da aliltricloroestanana **9**, observou-se uma indução dominante no sentido de formar produtos com estereoquímica relativa 1,4-*syn* **17** (Esquema 8). Ao longo desses estudos, as condições reacionais foram otimizadas, de modo que os melhores resultados foram obtidos quando a aliltricloroestanana foi preparada *in situ*, antes da adição do aldeído. A coordenação interna entre o grupo $-\text{SnCl}_3$ e a função éter ($-\text{OBn}$) no intermediário **9** é de suma importância para garantir bons níveis de seletividade facial ao substrato.

Para explicar a seletividade dessas reações, foi proposto o estado de transição **E**, onde a quelação interna confere ao substrato uma conformação mais rígida, de modo que a metila na posição α à ligação dupla exerce um

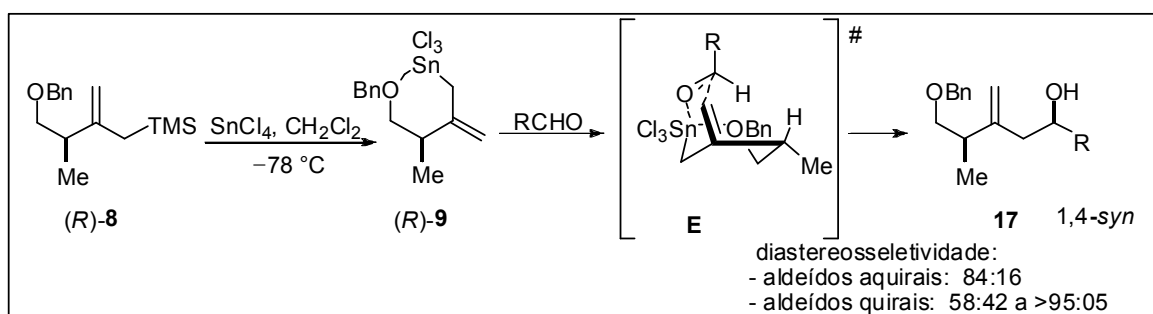
15. (a) Dias, L. C.; Giacomini, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5343. (b) Dias, L. C.; Giacomini, R. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 357. (c) Rosana Giacomini, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilano Quiral a Aldeídos Quirais α -metil- β -alcóxi Substituídos* – IQ – Unicamp – Agosto/1998, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

16. Débora Ribeiro dos Santos, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilanos a Aldeídos Quirais α,β -disubstituídos* – IQ – Unicamp – Dezembro/2002, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

17. (a) Dias, L. C.; Meira, P. R. R.; Ferreira, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1335. (b) Dias, L. C.; Meira, P. R. R. *Synlett* **2000**, 37. (c) Paulo Roberto Rodrigues Meira, Dissertação de Mestrado: *Adição de Alilsilanos a Aldeídos Derivados de α -Aminoácidos Quirais* – IQ – Unicamp – Junho/1999, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

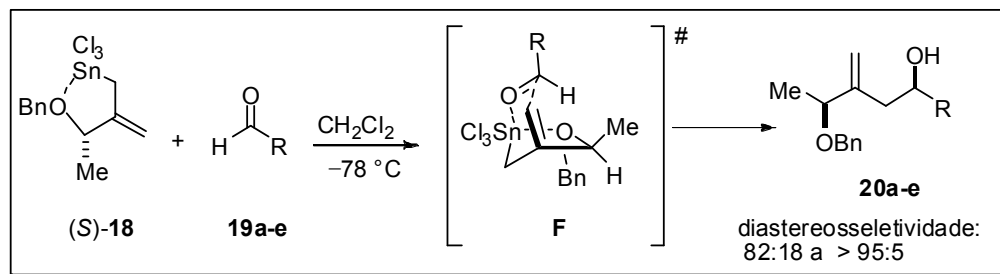
impedimento estérico em uma das faces do substrato. Assim, o aldeído se aproxima pela face oposta a essa metila. A conformação do anel da aliltricloroestanana, tipo bote, faz com que o grupo metila fique numa posição pseudo-equatorial evitando interações 1,3-diaxiais (Esquema 8). A preferência do grupo alquila do aldeído em adotar uma posição pseudo-equatorial controlaria a seletividade facial do processo, resultando no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado.

Esquema 8. Indução 1,4-*syn* observada para a aliltricloroestanana quiral **9**.



Também foi estudada a indução assimétrica-1,4 em reações envolvendo a aliltricloroestanana **18**, derivada do lactato de metila. Com o intuito de determinar a seletividade facial da aliltricloroestanana (*S*)-**18**, reagiu-se a mesma com os aldeídos aquirais **19a-e** e observou-se a formação dos produtos 1,4-*syn* **20a-e** como isômeros principais (razão diastereoisomérica de 82:18 até > 95:05) (Esquema 9 e Tabela 1).¹⁸

18. (a) Dias, L. C.; dos Santos, D. R.; Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6861. (b) Steil, L. J. Tese de Doutorado: Adição de Aliltricloroestananas Quirais a Aldeídos Quirais – IQ – Unicamp – Abril/2006, Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Dias.

Esquema 9. Acoplamento da aliltricloroestanana (*S*)-**18** com aldeídos aquirais.**Tabela 1.** Adição de aliltricloroestanana quiral a aldeídos aquirais.

Aldeídos 19 (R)		ds 20a-e	Rendimento %
a	<i>i</i> Pr	> 95:5	72
b	Ph	> 95:5	89
c	2-furyl	> 95:5	88
d	-CH=CHPh	83:17	89
e	-C(Me)=CH ₂	82:18	90

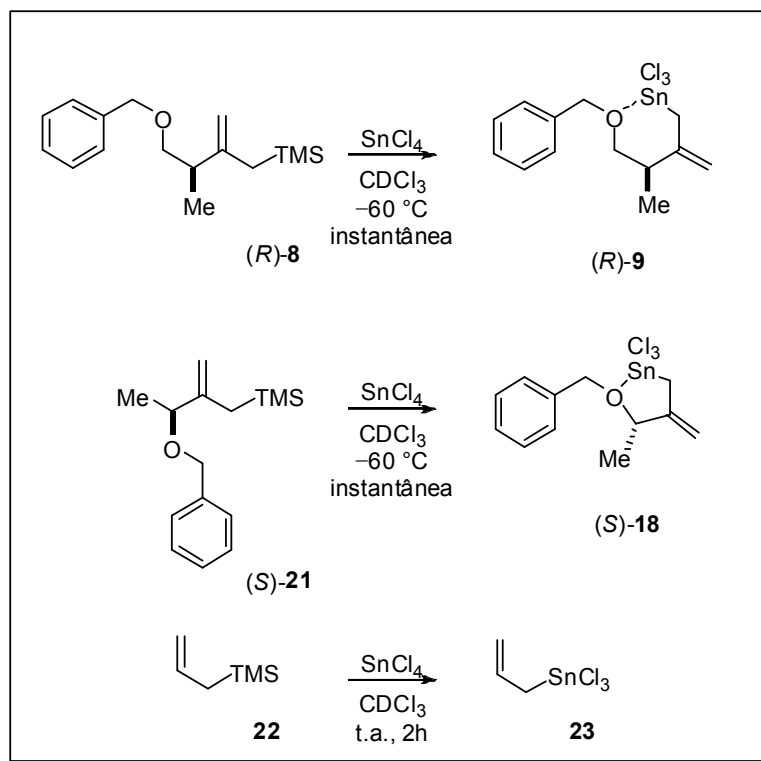
A estereosseletividade destas reações foi justificada pelo provável estado de transição (**F**), onde há uma forte influência do centro estereogênico presente na aliltricloroestanana (Esquema 9). Para a minimização das interações estéreas com o grupo metila, o substituinte benzila ligado ao oxigênio na aliltricloroestanana adota uma orientação *trans* no anel de cinco membros. Este intermediário, então, reage com o aldeído, passando por um estado de transição cíclico quelado tipo cadeira (**F**), no qual o aldeído se aproxima do complexo pelo lado oposto ao grupo benzila ligado ao oxigênio. O arranjo tipo cadeira foi proposto, visto que há uma minimização das interações estéreas entre o substituinte do aldeído e os grupos em posição axial na estrutura cadeira. Assim como no caso da aliltricloroestanana (*R*)-**9**, a preferência do grupo

alquila do aldeído em adotar uma posição pseudo-equatorial também controlaria a seletividade facial do aldeído, resultando no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado (Esquema 9).

1.6. Estudos espectroscópicos de RMN das aliltricloroestananas (*R*)-**9** e (*S*)-**18**

A formação das aliltricloroestananas intermediárias (*R*)-**9** e (*S*)-**18** foi comprovada em nosso grupo através de estudos de RMN ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn .^{17,18} A reação de troca de ligantes foi realizada em um tubo de ressonância através do tratamento dos alilsilanos (*R*)-**8** e (*S*)-**21** com 1 equivalente de SnCl_4 , em CDCl_3 , a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 10).^{17a}

Esse estudo demonstrou que a troca de Si por Sn entre SnCl_4 e o alilsilano **8** ocorre instantaneamente a $25\text{ }^\circ\text{C}$, bem como a $-60\text{ }^\circ\text{C}$, gerando a aliltricloroestanana correspondente. Baseado nestes resultados foi possível concluir, através da análise dos valores de deslocamentos químicos nos espectros de RMN de ^1H , ^{13}C e ^{119}Sn , que as espécies intermediárias geradas *in situ* apresentam uma complexação interna entre o grupo $-\text{SnCl}_3$ e a função éter $-\text{OBn}$, explicando as altas seletividades observadas em reações de adição a aldeídos.¹⁵⁻¹⁸ Para os experimentos realizados com o aliltrimetilsilano (**22**), verificou-se que o mesmo foi sendo consumido aos poucos (sendo completo após 2 horas à temperatura ambiente) e a formação da aliltricloroestanana **23** pode ser acompanhada.¹⁷

Esquema 10. Preparação das aliltricloroestananas (*R*)-**9**, (*S*)-**18** e **23**.

A análise comparativa dos espectros de RMN de ^1H dos alilsilanos e das aliltricloroestananas demonstrou que para as aliltricloroestananas (*R*)-**9**¹⁷ e (*S*)-**18**¹⁸, com exceção da metila, todos os sinais sofreram um deslocamento químico para campo mais baixo, quando comparados com os sinais observados para os seus respectivos alilsilanos (*R*)-**8** e (*S*)-**21**, respectivamente (Figura 6). Essa desproteção, decorrente da troca do grupo $-\text{SiMe}_3$ por $-\text{SnCl}_3$, é devido ao efeito retirador de elétrons ocasionado pela carga parcial positiva no oxigênio, além da presença de três cloros que atraem elétrons por efeito indutivo.

Os deslocamentos químicos observados para o alilsilano **22** e a aliltricloroestanana **23** estavam de acordo com o estudo de Naruta e

colaboradores¹⁹ sobre a transmetalção de trialquilestananas com SnCl_4 , onde os autores observaram um deslocamento químico para campo mais baixo dos sinais do intermediário **23** quando comparado com o alilsilano **22** (Figura 6).

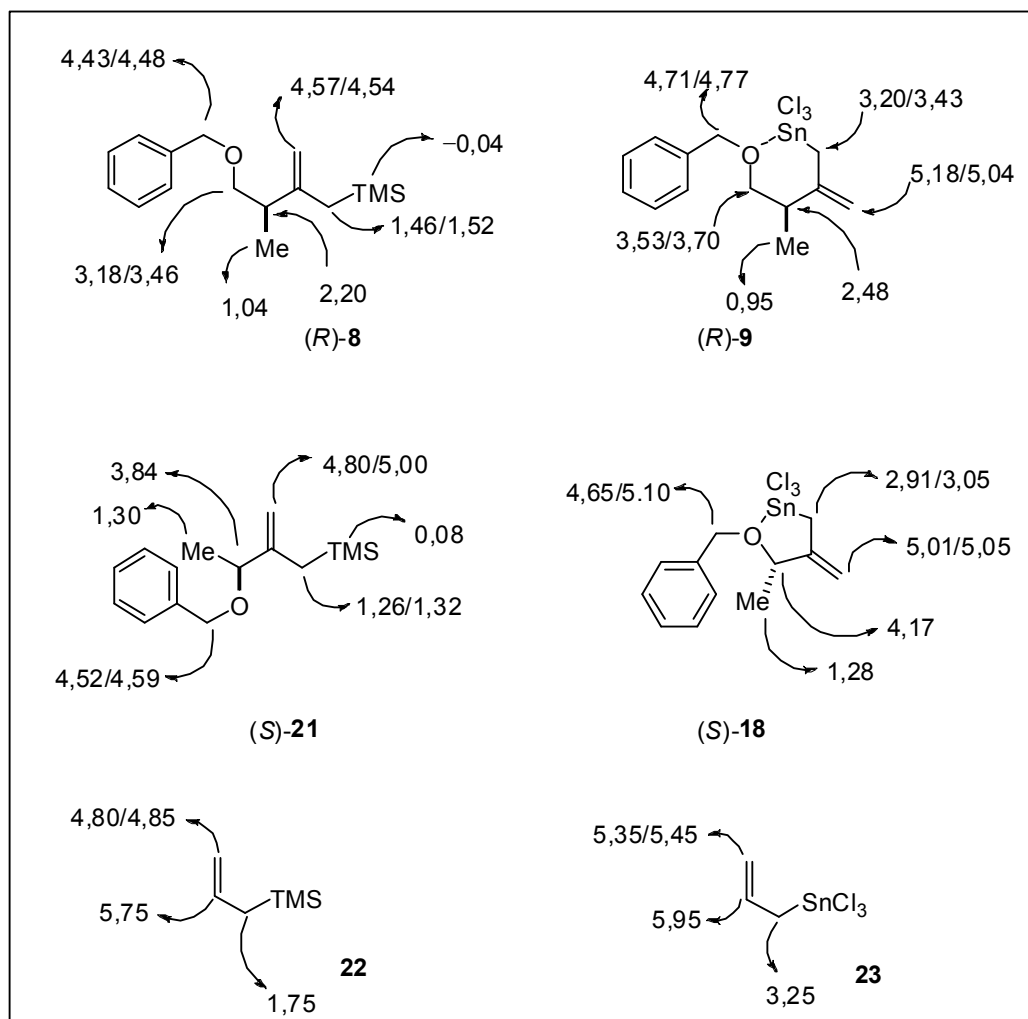


Figura 6. Dados de deslocamentos químicos de RMN de ^1H (ppm) para os alilsilanos (*R*)-**8**, (*S*)-**21** e **22** e para as alilestananas (*R*)-**9**, (*S*)-**18** e **23**.

Os valores de deslocamentos químicos de estanho observados no espectro de RMN de ^{119}Sn para as aliltricloroestananas (*R*)-**9** (-187 ppm) e

19. Naruta, Y.; Nishigaishi, Y.; Maruyama, K. *Tetrahedron* **1989**, 45, 1067.

(*S*)-**18** (–169 ppm) (Figura 7) mostram que o átomo de estanho está muito mais protegido do que o esperado, quando comparado com a aliltricloroestanana **23** (–28 ppm). Este valor de deslocamento é devido a uma complexação interna entre os grupos $-\text{SnCl}_3$ e $-\text{OBn}$, inexistente no caso do composto **23**. Os valores de deslocamentos químicos estão intimamente relacionados à interação dos pares de elétrons não ligantes do oxigênio com orbitais vazios do átomo de estanho. Assim, quanto menor o deslocamento químico do estanho maior essa interação. Estas observações foram de fundamental importância para a proposição dos estados de transição para as reações envolvendo adição dessas duas aliltricloroestananas contendo a função éter $-\text{OBn}$ a aldeídos.

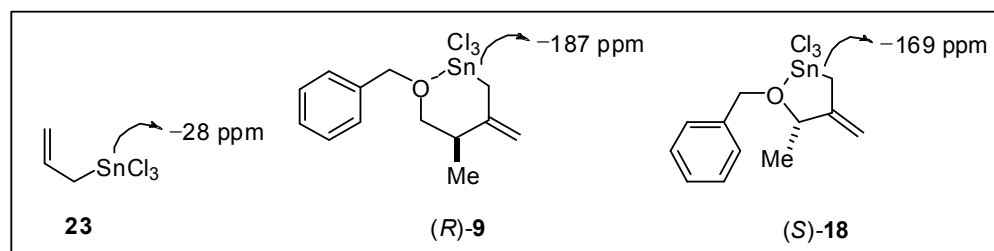
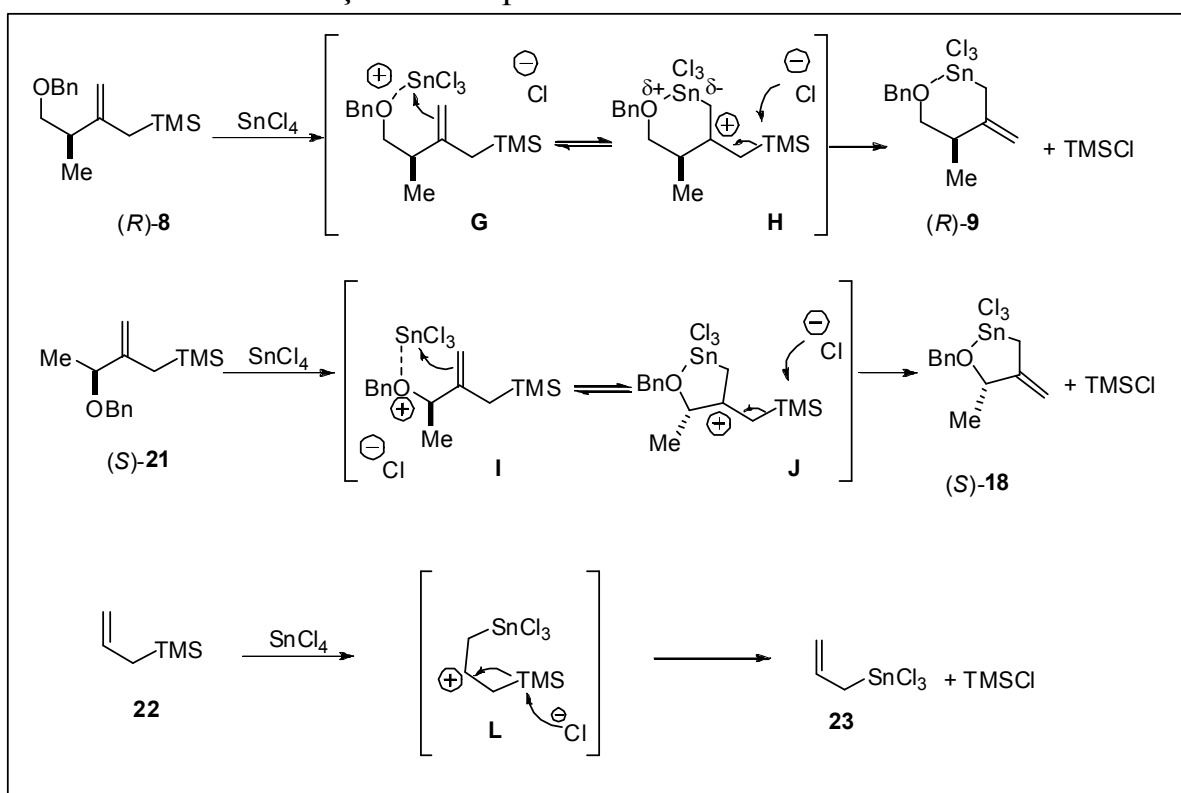


Figura 7. Valores de deslocamento químico de estanho no espectro de RMN de ^{119}Sn para aliltricloroestananas (referência interna: Me_4Sn , 0 ppm).

Os resultados dos estudos de RMN revelaram que a troca entre os grupos $-\text{SiMe}_3$ e $-\text{SnCl}_3$ é bem mais rápida para a formação das aliltricloroestananas (*R*)-**9** e (*S*)-**18** do que para a aliltricloroestanana **23**. Esse fato ocorre devido a esta troca envolver um mecanismo de substituição eletrofílica ($\text{S}_{\text{E}}1$),⁴ na qual a etapa lenta consiste na formação de um carbocátion intermediário (Esquema 11). Nos alilsilanos contendo a função éter, os intermediários (**G/H** e **I/J**) são mais reativos na etapa de adição devido à rápida complexação do estanho com o oxigênio, aumentando a velocidade de troca entre $-\text{SiMe}_3$ e $-\text{SnCl}_3$ em

relação ao alilsilano **22**. Nessa coordenação, um ânion cloreto é liberado pela espécie SnCl_4 e este ataca a ligação C-Si. A proximidade e a deficiência eletrônica do átomo de estanho possibilitam que o carbono terminal da dupla, rico em elétrons, se ligue instantaneamente ao estanho ocasionando na troca $\text{SiMe}_3/\text{SnCl}_3$ (Esquema 11).

Esquema 11. Reações de troca $\text{SiMe}_3/\text{SnCl}_3$ entre os alilsilanos e o SnCl_4 e obtenção das respectivas aliltricloroestananas.



Nosso grupo também realizou cálculos teóricos envolvendo energias de HOMO/LUMO e coeficientes de HOMO para o alilsilano e a aliltricloroestanana intermediária. Observou-se que o alilsilano **(R)-8** possui energia de HOMO ligeiramente maior que a da aliltricloroestanana correspondente. Os valores de coeficiente no HOMO para os carbonos do

sistema alílico da alilestanana são menores que os valores correspondentes para os alilsilanos (Figura 8).

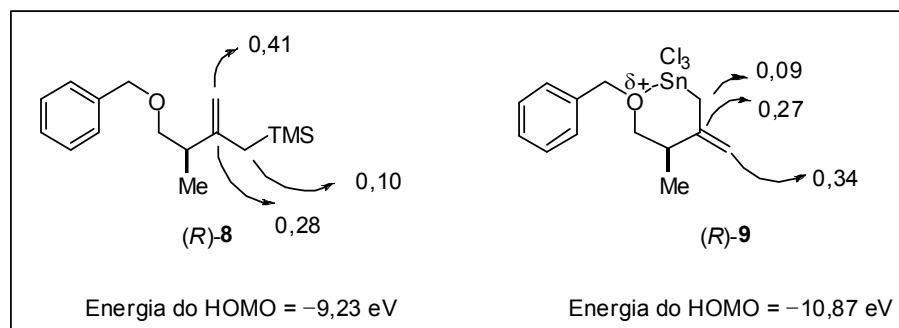


Figura 8. Valores de energia e coeficientes no HOMO.

Esses resultados confirmaram o efeito retirador de elétrons do grupo $-\text{SnCl}_3$. É interessante comentar, que apesar do intermediário **9** apresentar menor energia do HOMO, em reações com compostos carbonílicos, esse sistema é bem mais reativo que seu alilsilano correspondente. Esta reatividade pode ser atribuída à formação de um estado de transição cíclico onde o átomo de estanho deficiente de elétrons funciona como um ácido de Lewis, quelando também com o oxigênio da carbonila. Essa quelação, como explicada anteriormente, deixa a carbonila do aldeído mais reativa, diminuindo a energia do LUMO, permitindo assim que a reação de acoplamento ocorra. Ao se utilizar a aliltricloroestananana, o ácido de Lewis já está presente no substrato nucleofílico, e assim, o estado de transição pelo qual a reação passa é mais compacto e com menor grau de liberdade, o que pode proporcionar melhores níveis de diastereosseletividades.

1.7. Isatinas

Neste trabalho, utilizamos alguns derivados de isatinas para a realização de algumas reações de acoplamento com diferentes aliltricloroestananas.

Isatinas (1H-indol-2,3-dionas) são compostos de grande versatilidade sintética, pois podem ser utilizadas na obtenção de diversos sistemas heterocíclicos, como derivados indólicos e quinolínicos, sendo importantes matérias-primas na síntese de fármacos (Figura 9).²⁰ A presença de dois grupos carbonilas vicinais, torna-a um alvo bastante atrativo do ponto de vista sintético, devido a possibilidade de se realizar modificações em sua estrutura com o objetivo de potencializar suas propriedades farmacológicas. As isatinas também constituem uma classe de compostos com um amplo espectro de propriedades terapêuticas. Dentre essas, destacam-se suas atividades bactericidas, antiprotozoárias, antitumorais e antivirais.²¹

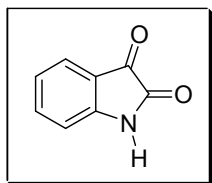


Figura 9. Isatina
(1H-indol-2,3-diona)

Na natureza, as isatinas são encontradas em alguns gêneros de plantas (*Isatis*)²² e também como um componente da glândula da garganta de sapos e em humanos, como derivado metabólico da adrenalina. Isatinas são produzidas endogenamente (dentro do nosso corpo) e há evidências de que estão

20. Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 273.

21. Bacchi, A.; Carcelli M.; Pelagatti P.; Solinas C.; Zani F. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 397.

22. Bergmann, J.; Lindström, J. O. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 886.

associadas a alguns defeitos metabólicos, principalmente ligados ao envelhecimento²³. Derivados de isatinas são importantes, pois apresentam uma ampla variedade de atividade farmacológica destacada.²⁴

Exemplos de derivados de isatinas são as convolutamidinas A-E, substâncias isoladas do briozoário *Amathia convoluta*, por Pettit²⁵ e colaboradores (Figura 10), um organismo marinho coletado no golfo do Mexico, na Flórida. Através de ensaios farmacológicos, observou-se que as convolutamidinas A e B apresentam atividade na diferenciação de células de leucemia promielocítica humana HL-60.²⁵

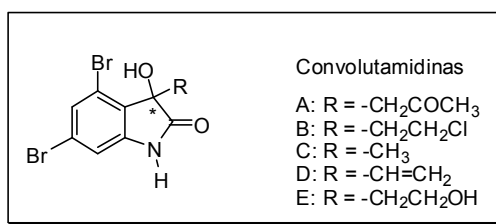


Figura 10. Convolutamidinas

Vários grupos de pesquisas já realizaram a síntese das convolutamidinas, porém, na forma racêmica.²⁶ Recentemente, alguns trabalhos demonstraram a síntese estereosseletiva da convolutamidina A empregando o aminoácido prolina como um catalisador indutor de quiralidade.²⁷

23. http://www.portaldosfarmacos.ccs.ufrj.br/entrevista_angelo.html

24. Silva, R. B.; Torres, J. C.; Garden, S.J.; Violante, F. A.; Rezende, M. J. C.; Silva, B. V.; Pinto, A. C. *Quím. Nova*. **2008**, 31, 924.

25. Kamano, Y.; Zhang, H. P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2783

26. (a) Kawasaki, T.; Nagaoka, M.; Satoh, T.; Okamoto, A.; Ukon, R.; Ogawa, A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 3493; (b) Garden, S. J.; Torres, J. C.; Ferreira, A.; Silva, R. B.; Pinto, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1501; (c) Jnaneshwar, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3627; (d) Jnaneshwar, G. K.; Deshpande, V. H. *J. Chem. Res., Synop.* **1999**, 632.

27. Chen, J.-R.; Liu, X.-P.; Zhu, X. Y.; Li, L.; Qiao, Y.-F.; Zhang, J.-M.; Xiao, W.-J.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 10437.

1.8. Formação de Centros Quaternários

A utilização de auxiliares quirais para a construção enantiosseletiva de ligações carbono-carbono ainda é um método largamente empregado.¹ Apesar do uso de auxiliares quirais em quantidades estequiométricas seja um método bastante prático e eficiente, o emprego da catálise assimétrica vem mudando drasticamente a química orgânica sintética permitindo a formação de compostos com elevada pureza óptica e em grande escala usando pequenas quantidades de catalisadores quirais. Metodologia que teve reconhecimento em 2001 com o prêmio Nobel em Química conferido a Willian S. Knowles, Ryoji Noyori e K. Barry Sharpless pelo desenvolvimento de catálise assimétrica para reações de oxidação, redução e hidrogenação.²⁸

A preparação de produtos naturais que contém um centro quaternário estereogênico, com um carbono ligado a quatros substituintes diferentes de hidrogênio é um desafio para a química orgânica sintética, tendo em vista que a criação desses centros é complicada pela repulsão entre os substituintes.

Os produtos naturais que possuem centros quaternários podem apresentar estruturas moleculares complexas e interessantes atividades biológicas, tais como citotóxica, antifúngica, antitumoral, antibacteriana e antiinflamatória sendo, portanto, de suma importância para a química farmacêutica.²⁹ Nesse contexto, fica evidente a importância do desenvolvimento de metodologias eficientes para a construção de carbonos

28. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/.

29. (a) Hatakeyama, S.; Takahashi, K.; Matsumuru, T.; Corbin, G. R. M.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4227. (b) Kerr, M. A.; Young, I. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1465. (c) Ghosh, A. K.; Gong, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1437. (d) Nicolaou, K. C.; Yang, Z.; Liu, J. J.; Ueno, H.; Nantermet, P. G.; Claiborne, C. F.; Renaud, J.; Couladouros, E. A.; Paulvannan, K.; Sorensen, E. J. *Nature* **1994**, *367*, 630.

quaternários estereogênicos e sua aplicação na síntese de produtos naturais.³⁰

A Figura 11 mostra dois exemplos de produtos naturais que possuem centros quaternários.

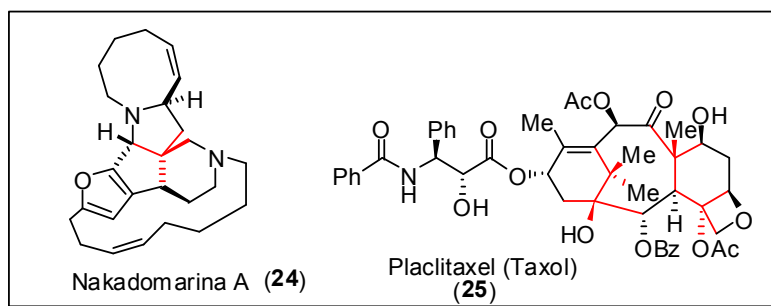


Figura 11. Produtos naturais que apresentam centros quaternários.

A (+)-nakadomarina A (**24**), um alcalóide pertencente à família das manzaminas, apresenta uma promissora atividade antitumoral.³¹ O taxol (**25**), um diterpenóide da família dos taxanos, é um importante fármaco utilizado, principalmente, no tratamento de pacientes com câncer³² (Figura 11).

Centros quaternários estereogênicos podem ser formados por quatro ligantes de carbono diferentes entre si (“*all-carbon*”) ou heteroátomos, por exemplo, um álcool terciário.³³

Na formação de um centro quaternário estereogênico podem-se empregar diferentes metodologias,³⁴ tais como:

30. Para uma revisão sobre construção de carbono quaternário estereogênico ver: (a) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 0369. (b) Barriault, L.; Denissova, I. *Tetrahedron* **2003**, 59, 10105. (c) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 4591. (d) Corey, E. J.; Perez, A. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 388. (e) Fuji, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2037. (f) Martin, S. F. *Tetrahedron* **1980**, 36, 419.

31. Kobayashi, J.; Watanabe, D.; Kawasaki, N.; Tsuda, M. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9236.

32. Kingston, D. G. I.; Taxol, a molecule for all seasons (Review); *Chem. Commun.* **2001**, 867.

33. (a) Overman, L. E.; Douglas, C. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.* **2003**, 1. (b) Masaki, Y.; Arasaki, H.; Iwata, M. *Chem. Lett.* **2002**, 32, 4.

34. Murakami, M.; Matsuda, T.; Shigeno, M.; Makino, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3379.

- Indução estereosseletiva da ligação C-C sobre um carbono sp^2 de uma olefina com dois substituintes diferentes (Figura 12).

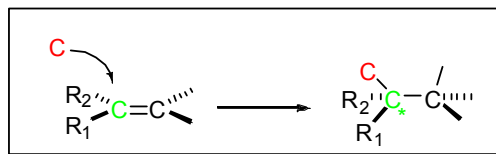
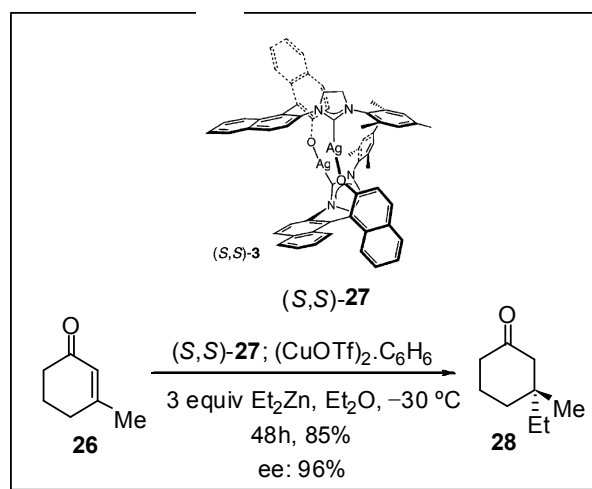


Figura 12. Indução estereosseletiva sobre uma olefina.

Como exemplo desse tipo de indução, temos a adição conjugada enantiosseletiva a enonas cíclicas com os complexos quirais *N*-heterocíclicos **27** com dietilzinco levando à cetona **28** com bons rendimentos e seletividade na formação do centro quaternário estereogênico (Esquema 12)³⁵.

Esquema 12. Adição enantiosseletiva de dietilzinco a enona **54**.



- Indução estereosseletiva da ligação C-C sobre um carbono sp^2 de uma carbonila pró-quiral (Figura 13).

35. Hoveyda, A. H.; Lee, K-S.; Brown, M. K.; Hird, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7182.

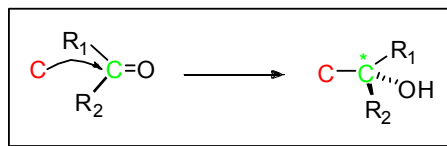
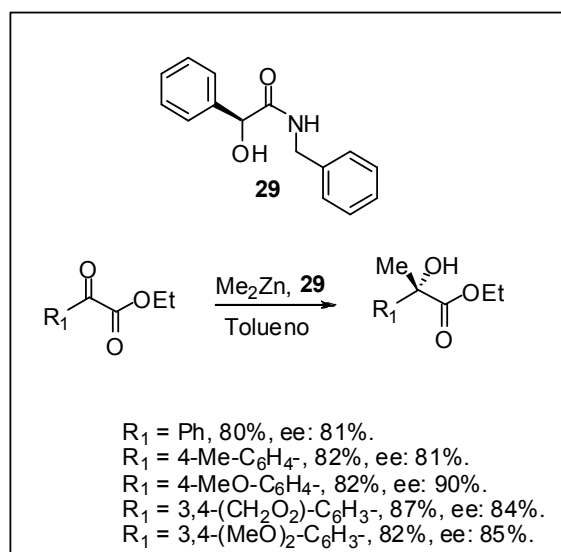


Figura 13. Indução estereosseletiva sobre uma carbonila pró-quiral.

Como exemplo desse tipo de indução, temos uma recente metodologia desenvolvida por Pedro e colaboradores, usando o ligante bifuncional mandelamida (**29**).³⁶ A utilização desse ligante em reações de adição assimétrica de dimetilzinco a α -cetoésteres levou à formação dos correspondente α -hidroxiésteres em bons níveis de seletividade e rendimento (Esquema 13). Esses compostos α -hidroxiésteres contendo centro estereogênico quaternário são precursores interessantes e versáteis, podendo ser empregados na síntese de produtos naturais.³⁷

Esquema 13. Adição de dimetilzinco a α -cetoésteres catalizada por mandelamida.³⁸



36. Pedro, J. R.; Blay, G.; Fernández, I.; Alexandre, A. A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1287.

37. (a) Sergeev, N. N.; Golubev, A. S.; Henning, L.; Burger, K. *Synthesis* **2003**, 915. (b) Senanayake, C. H.; Fang, Q. K.; Grove, P.; Bakale, R. B.; Vandenbossche, C. P.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 819.

38. Todas as reações foram realizadas com 6,0 equivalentes de dimetilzinco e 20 mol % de maleilamida. O excesso enantiomérico foi determinado por GLC e HPLC.

- Dessimetração, procedimento que ocorre com a quebra da simetria do carbono quaternário. Neste caso, a formação da ligação C-C ocorre sem o controle da assimetria (Figura 14).

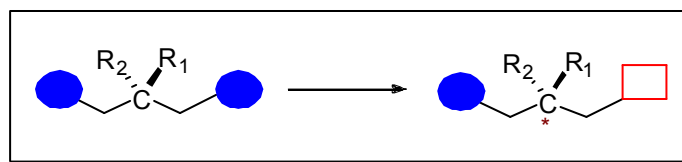
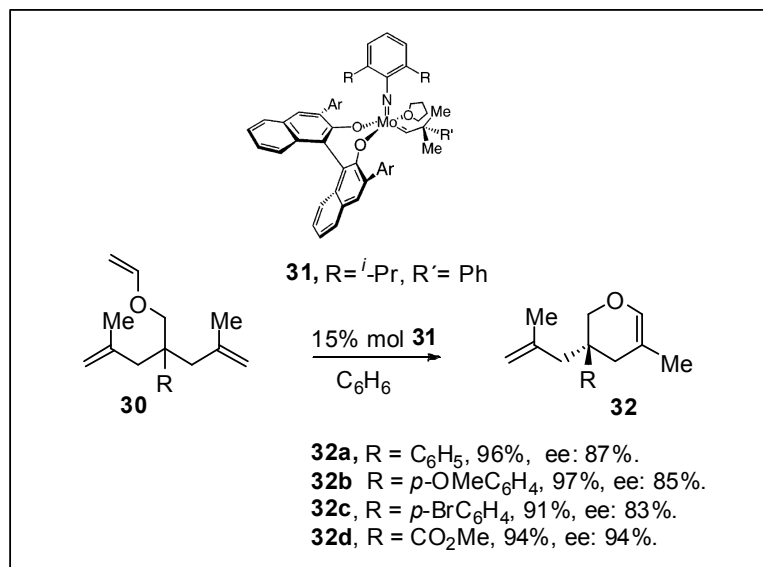


Figura 14 Dessimetração de um carbono quaternário

Exemplos de reações de dessimetração são reações de metátese de olefinas que ocorrem com dessimetração do centro quaternário simétrico.³⁹ Hoveyda e colaboradores demonstraram que reação de metátese mediada pelo catalisador quiral **31** conduz a ciclização do trieno **30** para formar os correspondentes enóis cíclicos **32 a-d** (Esquema 14). Os produtos foram obtidos em elevados rendimentos e bons excessos enantioméricos.⁴⁰

39. (a) Hoveyda, A. H.; Giudici, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3825. (b) Shishido, K.; Murakami, Y.; Shindo, K. *Synlett* **2005**, 664. (c) Chavan, S. P.; Dhawane, A. B.; Kalkote, U. R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *48*, 965.

40. Hoveyda, A. H.; Lee, A.; Malcolmson, S. J.; Puglisi, A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5153.

Esquema 14. Reação de metátese mediada pelo catalisador quiral **31**.**1.8.1. Reações de formação de Álcoois Terciários**

A adição estereocontrolada de reagentes organometálicos a cetonas para a formação de estereocentros quaternários é um grande desafio para os químicos orgânicos sintéticos. Primeiramente, as cetonas, por apresentarem um menor caráter eletrofílico, são menos reativas que os aldeídos. Por outro lado, ainda há a possibilidade de reações laterais como a enolização e a redução, especialmente nos casos de substratos estericamente impedidos.⁴¹

A alilação estereosseletiva de compostos carbonílicos, tais como aldeídos e cetonas, é um dos métodos mais utilizados para a formação de ligação carbono-carbono,⁴² pois pode alcançar altos níveis de diastereosseletividade e enantiosseletividade. Atualmente, o estudo e o

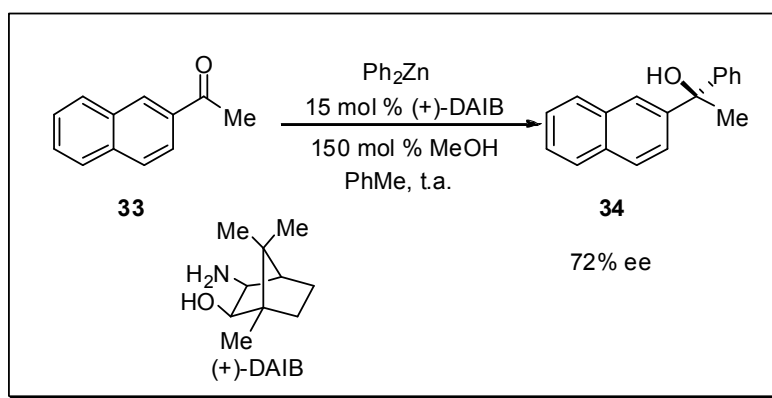
41. Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 873.

42. Denmark, S. E.; Fu, J.; Coe, D. M.; Su, X.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1513.

desenvolvimento de metodologias envolvendo a adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a cetonas vêm crescendo consideravelmente. O acúmulo de experiências e conhecimentos envolvendo reações de adição de reagentes organometálicos a aldeídos tem ajudado muito no desenvolvimento de metodologias bem sucedidas que utilizam cetonas como substratos.²⁸

Em 1998, Dosa e Fu descreveram a adição assimétrica do difenil zinco a 1-(naftaleno-2-il)etanona (**33**) (Esquema 15).⁴³

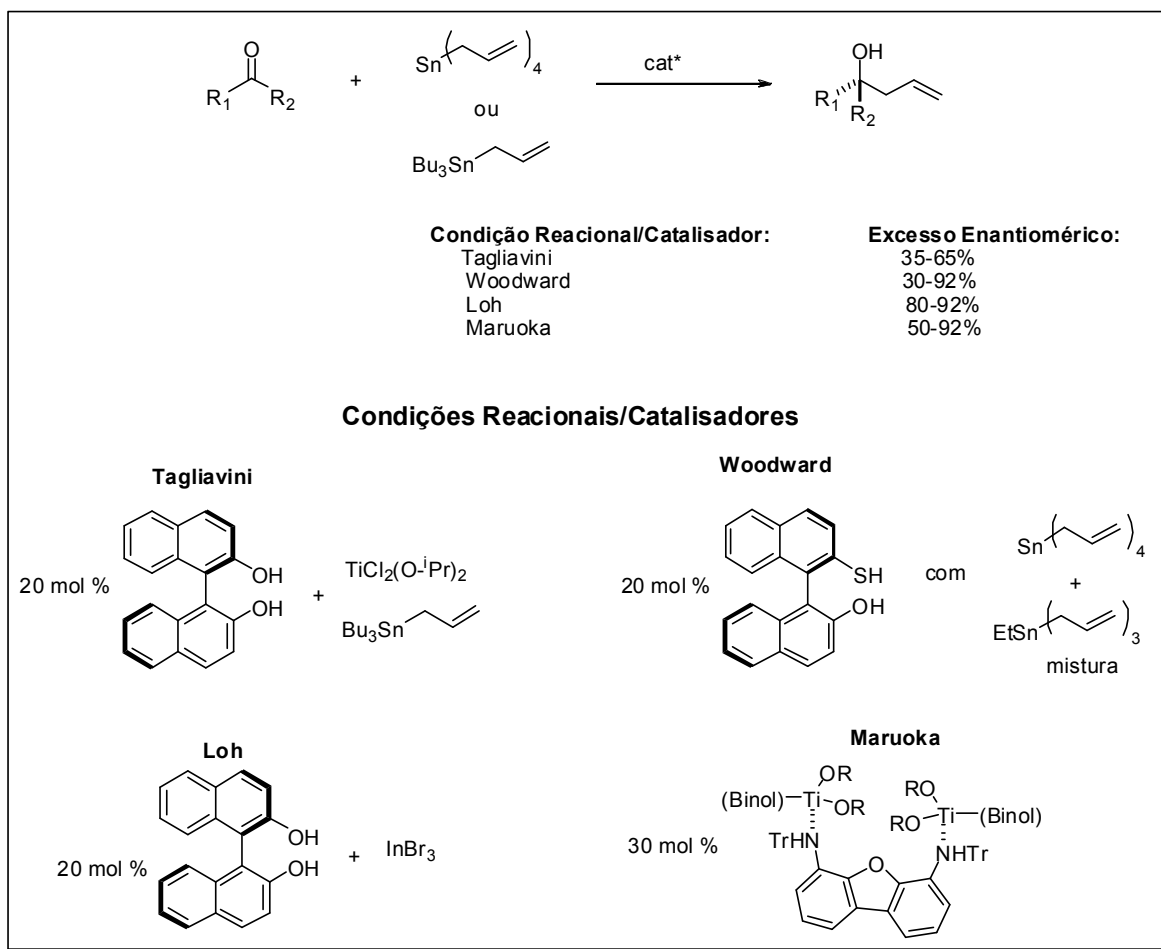
Esquema 15. Adição assimétrica do difenil zinco a cetona **33**.



Nos últimos anos, reagentes alilmetálicos tem sido muito utilizados em síntese assimétrica para a formação de álcoois homoalílicos. De uma maneira geral, as abordagens dadas às metodologias de alilações catalíticas assimétricas de aldeídos e cetonas envolvem a ativação do eletrófilo por um ácido de Lewis.

Metodologias de alilações catalíticas e enantiosseletivas de aldeídos têm sido adaptadas para reações com cetonas. A maior parte dessas reações é realizada na presença do composto BINOL e seus derivados. Alguns exemplos são mostrados no Esquema 16.

43. Dosa, P. I.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 39, 445.

Esquema 16. Estratégias de alilações catalíticas de cetonas.

Trabalhos desenvolvidos pelo grupo de Tagliavini,⁴⁴ mostraram que um dos primeiros catalisadores utilizados em alilação assimétrica de aldeídos também poderia ser usado em reações com cetonas resultando nos produtos desejados em moderadas enantiosseletividades. O sistema catalítico à base de (R)-BINOL e Ti(IV) foi empregado em reações de alilação assimétrica entre aliltributilestananas e cetonas (Esquema 16).

44. Casorali, S.; D'Addario, D.; Tagliavini, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1061.

Woodward e colaboradores⁴⁵ utilizaram como catalisador um derivado do BINOL. Devido à presença de um metal livre no composto, este age como uma base quiral fraca que promove a transferência do grupo alil da mistura de alilestananas a cetonas (Esquema 16).

O grupo de Loh⁴⁶ descreveu a preparação do ácido de Lewis quiral BINOL-brometo de índio (III) utilizado na alilação catalítica de cetonas com excelentes enantiosseletividades (Esquema 16). Maruoka e colaboradores⁴⁷ descreveram uma interessante estratégia empregando complexos quirais bidentados de Ti(IV) a partir do (*S*)-BINOL para a mesma reação. Segundo Maruoka os dois átomos de Ti(IV) coordenam-se simultaneamente ao oxigênio carbonílico que agora se encontra duplamente ativado, resultando em ótimas enantiosseletividades em alilações com cetonas aromáticas. Porém, esse método mostrou-se menos eficiente em alilações com cetonas alifáticas (Esquema 16).

Uma otimização do catalisador de Tagliavini BINOL-titânio (IV) foi descrita pelo grupo de Walsh⁴⁸ e colaboradores para a alilação assimétrica de diferentes cetonas com tetra-alilestananas em ótimas enantiosseletividades (Esquema 17). Os autores observaram um aumento da enantiosseletividade da reação com a adição de isopropanol no sistema catalítico.

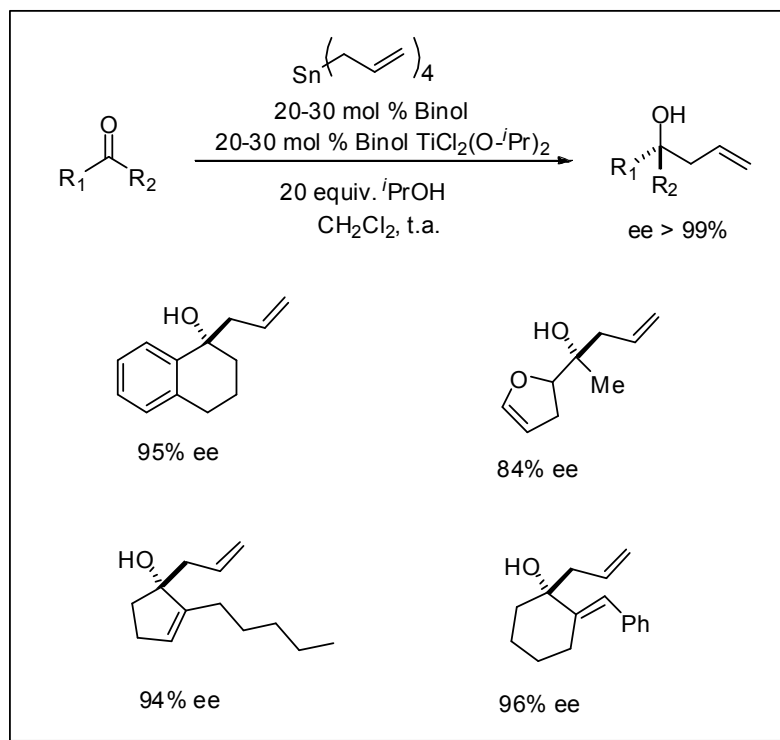
45. (a) Cunningham, A.; Woodward, S. *Synlett* **2002**, 43. (b) Cunningham, A.; Mokal-Parekh, V.; Wilson, C.; Woodward, S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 741.

46. Teo, Y. -C.; Goh, J. -D.; Loh, T. -P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2743.

47. Kii, S.; Maruoka, K. *Chirality* **2003**, *15*, 68.

48. (a) Waltz, K. M.; Gavenonis, J.; Walsh, P. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3697. (b) Kim, J. G.; Waltz, K. M.; Garcia, I. F.; Kwiatkowski, D.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580.

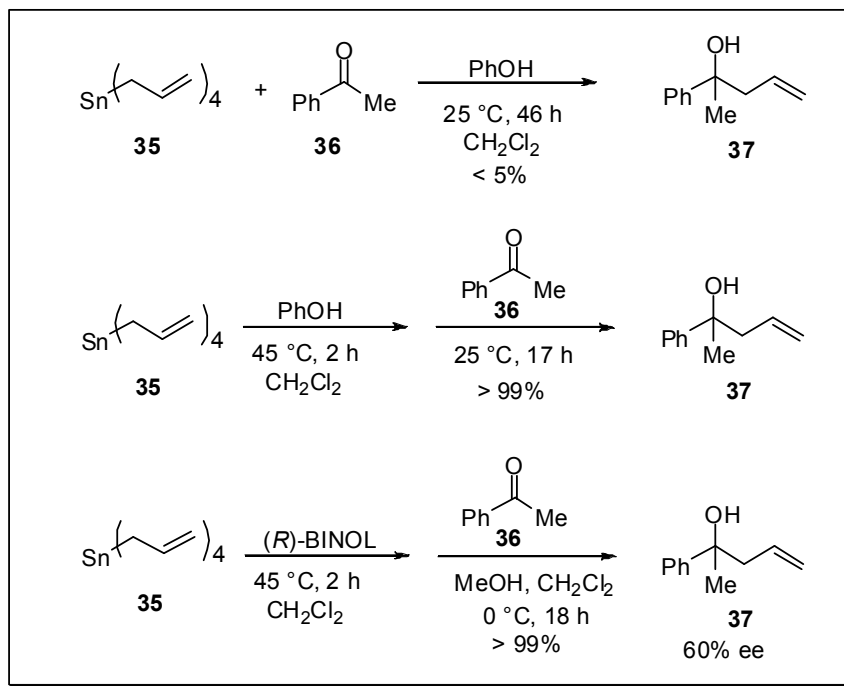
Esquema 17. Otimização do procedimento para a alilação assimétrica de cetonas feita por Walsh e colaboradores.



Trabalhos desenvolvidos Yasuda e colaboradores⁴⁹ mostraram que a adição do composto **35** a acetofenona (**36**) é significativamente acelerada na presença do fenol. O fenol é previamente adicionado ao composto **35** antes da adição da acetofenona (Esquema 18).⁴⁹ Nesse trabalho, os autores propõem a formação de uma ariloxiestanana alílica intermediária que é mais reativa que o composto **35**.

A mesma reação foi realizada com os compostos **35**/ acetofenona (**36**)/(*R*)-BINOL numa razão de 3/1/2 na presença de 2 equivalentes de metanol. O álcool **37** foi obtido com 99% de rendimento e em 60% de excesso enantiomérico (Esquema 18).⁴⁴

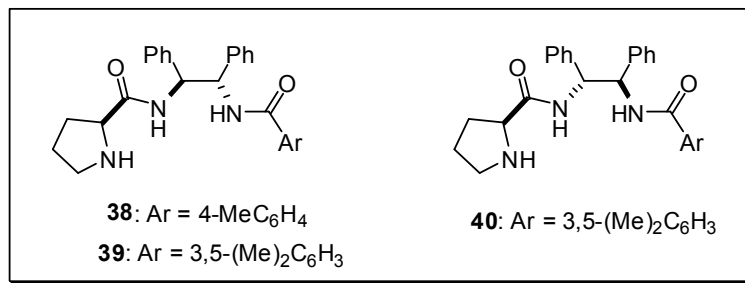
49. Yasuda, M.; Kitahara, N.; Fujibayashi, T.; Baba, A. *Chem. Lett.* **1998**, 743.

Esquema 18. Alilação assimétrica de cetonas.

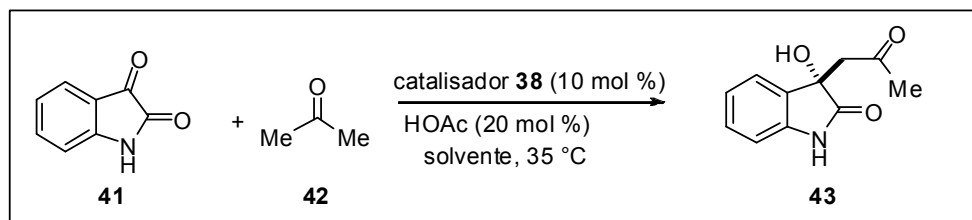
Um enorme progresso foi alcançado para a construção assimétrica de centros quaternários, porém problemas associados com a otimização dessas reações, custos dos reagentes, inacessibilidade a muitos compostos com certos padrões de substituição e produção em grande escala são desafios para novas descobertas.

Reações aldólicas entre isatinas e cetonas também resultam em produtos que apresentam um centro quaternário e que também são álcoois terciários.

Jia-Rong Chen e colaboradores²⁷ descreveram os efeitos das condições reacionais nas reações aldólicas entre isatinas e cetonas. Foram utilizados organocatalisadores bifuncionais como indutores de quiralidade para a promoção das reações aldólicas. A Figura 15 mostra alguns desses catalisadores utilizados.

**Figura 15.** Organocatalisadores bifuncionais.

Os autores realizaram reações entre a isatina **41** e a acetona (**42**) utilizando o catalisador **38**, na presença de HOAc, em diferentes solventes (Esquema 19 e Tabela 2). Os resultados mostraram que a enantiosseletividade da reação é sensível à natureza do solvente.

Esquema 19. Reações aldólicas entre a isatina **41** e a cetona **42**.**Tabela 2.** Condições reacionais das reações aldólicas entre a isatina **41** e a cetona **42**.

Entrada	Solvente	Tempo (h)	Rend. (%)	ee (%)
1	Acetona	54	99	65
2	THF	24	99	44
3	Dioxano	22	94	60
4	CH ₂ Cl ₂	22	96	58
5	Tolueno	5	99	57
6	DMF	11	94	61
7	Salmoura	20	99	59

Melhores enantiosseletividades (Esquema 20 e Tabela 3) foram obtidas quando a reação aldólica foi realizada na presença dos catalisadores **39** e **40** (Figura 15).

Esquema 20. Reações aldólicas entre a isatina **41** e a cetona **42** na presença dos catalisadores **39** e **40**.⁵⁰

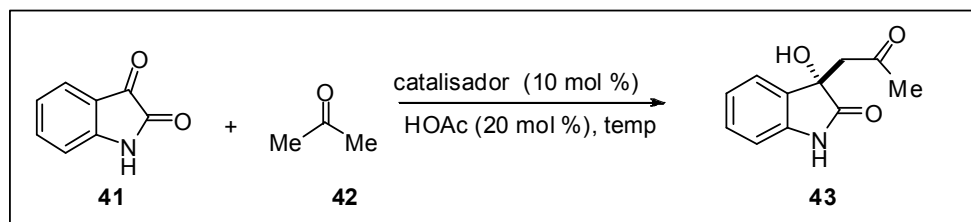
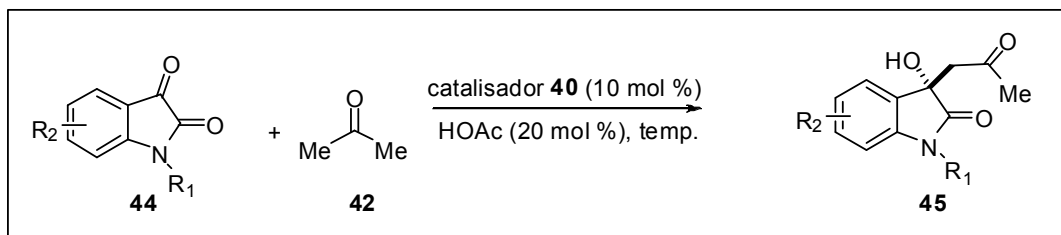


Tabela 3. Reações aldólicas entre a isatina **41** e a cetona **42** na presença dos catalisadores **39** e **40**.

Entrada	Catalisador	Acetona (equiv.)	Temp (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	ee (%)
1	39	90	10	69	99	45
2	40	90	10	39	99	67
3	40	27	-15	3	99	74
4	40	27	-40	18	99	83
5	40	27	-40	70	89	81
6	40	14	-50	41	99	88

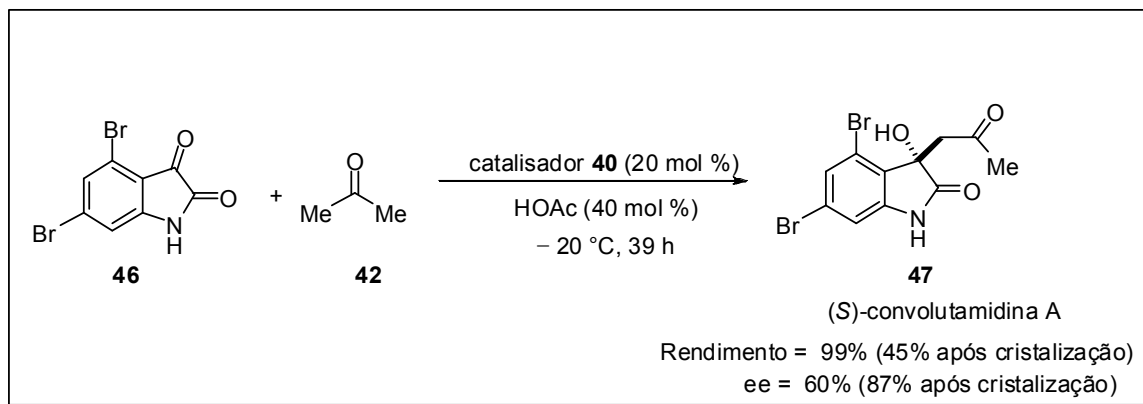
Após as melhores condições reacionais terem sido selecionadas, o passo seguinte foi o de testar a mesma reação com diferentes isatinas. Alguns dos resultados obtidos são mostrados no Esquema 21 e Tabela 4.

50. Para a realização das reações foram utilizadas 0,3 mmol da isatina **41** em acetona com 10 mol % do catalisador e 20 mol % de HOAc.

Esquema 21. Reações aldólicas entre diferentes isatinas e a cetona **42**.**Tabela 4.** Reações aldólicas entre diferentes isatinas e a cetona **42** na presença do catalisador diamida **40**.

Entrada	R_1	R_2	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	ee (%)
1	H	H	-50	41	99	88
2	Me	H	-45	50	85	88
3	Alil	H	-40	48	94	85
4	PhCH_2	H	-45	50	99	87
5	H	6-Cl	-60	96	90	78

Uma aplicação desta reação aldólica organocatalítica de isatinas com cetonas é descrita na síntese da (*S*)-convolutamidina A (Figura 10), também realizada por Jia-Rong Chen e colaboradores²⁷ (Esquema 22).

Esquema 22. Síntese da (*S*)-convolutamidina A

Para a determinação da configuração absoluta do produto **43**, os autores fizeram a comparação dos resultados experimentais, por eles obtidos, com os da literatura e concluíram que a mesma era *S*.

A determinação da configuração absoluta do composto **45** (Figura 16 e Entrada 5 da Tabela 3) foi possível por análise de cristalografia de raio-x.

Para justificar a enantiosseletividade da reação, os autores propuseram um possível estado de transição (Figura 16) que está de acordo com o proposto anteriormente para a *L*-prolina.

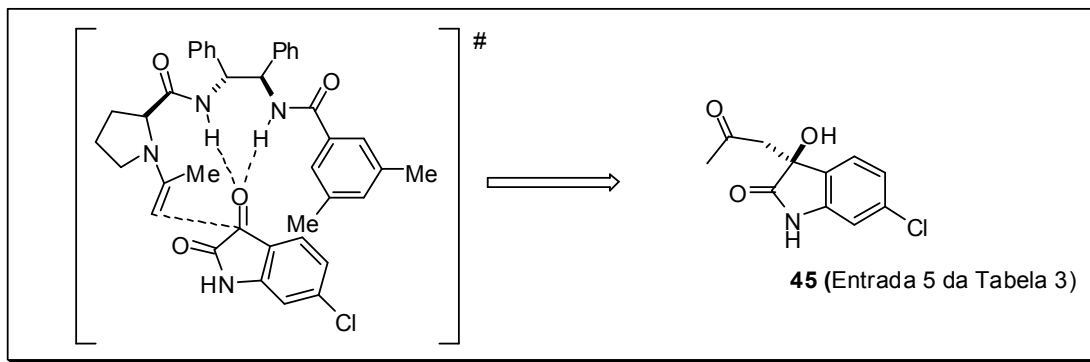
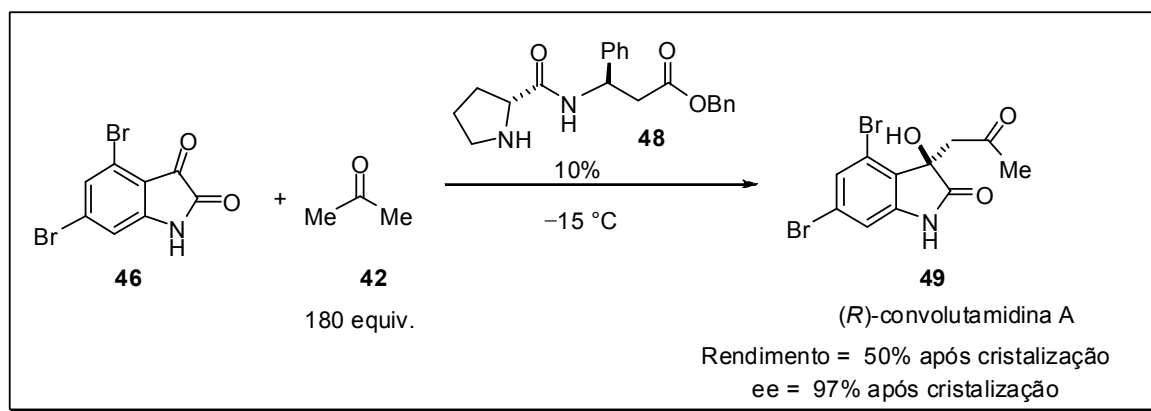


Figura 16. Estado de transição proposto

Em 2006, foi publicada a primeira síntese total da (*R*)-convolutamidina A⁵¹ através da reação aldólica do composto 4,6-dibromoisatina (**46**) com acetona (**42**) utilizando como catalisador o derivado da *D*-prolina (**48**) (Esquema 23).

O produto desejado foi obtido com ótima enantiosseletividade (97% após cristalização).

Esquema 23. Síntese da (*R*)-convolutamidina A



51. Luppi, G.; Monari, M.; Correa, R. J.; Violante, F. A.; Pinto, A. C.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Garden, S. J.; Tomasini, C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12017.

A configuração absoluta do produto **49** foi obtida através de difração de raios-x de monocristal, mostrando que a mesma era (*R*).

Através de comparação das rotações ópticas, os autores confirmaram que a configuração absoluta do alcalóide convolutamidina A isolado era (*R*).

1.9. Determinação da configuração absoluta de álcoois terciários

Nas últimas décadas houve um aumento no desenvolvimento de métodos sensíveis e confiáveis para determinação da configuração absoluta de compostos orgânicos. Crescimento que se deve principalmente ao fato do isolamento de grande número de produtos naturais opticamente ativos e aos recentes avanços na área da síntese assimétrica, uma vez que é de interesse das indústrias farmacêuticas e agrícolas a preparação de enantiômeros puros. Neste contexto, a determinação da estereoquímica tem sido de valiosa importância para a química de produtos naturais, assim como para a química sintética tendo em vista que a estrutura de um composto não pode ser considerada determinada até que sua configuração absoluta seja conhecida.⁵²

Muitos métodos físicos e químicos são utilizados para a determinação da configuração absoluta de compostos orgânicos. Entre os métodos físicos estão a cristalografia de Raios-X e o dicroísmo circular (DC).

A difração de raios X é o único método que permite a determinação da configuração absoluta diretamente, porém, é limitado pela necessidade da obtenção de monocristais adequados.

52. Barreiros, M. L.; David, J. M.; David, J. P. *Quím. Nova*. **2005**, 28, 1061.

O dicroísmo circular é um método de excitação de quiralidade bastante sensível, porém apresenta limitações. Assim, foram desenvolvidos outros métodos para auxiliar na determinação da configuração absoluta de compostos orgânicos, tais como aqueles realizados através de reações químicas.

1.9.1. Determinação da configuração absoluta por dicroísmo circular (DC)

Em 1940, estudos realizados na Alemanha por Muller e Borger⁵³ com cultivares de batata atacadas pelo fungo da requeima (*Phytophthora infestans*), levaram à descoberta de que as plantas resistentes acumulavam substâncias inibidoras do crescimento do fungo. Estas substâncias foram denominadas de fitoalexinas (do grego phyton = planta e alexin = composto que repele) e sua descoberta causou profundas mudanças no conceito de resistência de plantas a patógenos.

Fitoalexinas são metabólitos secundários que apresentam atividades antifúngicas, produzidos por plantas após serem expostas ao estresse físico, biológico ou químico.⁵⁴

Monde e colaboradores⁵⁵ realizaram um estudo onde se determinou a configuração absoluta das fitoalexinas (–)-dioxibrassinina (**50**)⁵⁶ e (–)-3-cianometil-3-hidroxioxindola (**51**)⁵⁷ por meios de técnicas de dicroísmo

53. Muller, K.O.; Boeger, H. *Arb. Biol. Reichsanst. Land Forstwirtschaft* **1940**, 23, 369.

54. (a) Deverall, J. B. *Phytoalexins*; Blackie & Son: Glasgow, 1982. (b) Brooks, C. J. B.; Watson, D. G. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 427.

55. Monde, K.; Taniguchi, T.; Miura, N.; Nishimura, S-I.; Harada, N.; Dukor, R. K.; Nafie, L. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6017.

56. Monde, K.; Sasaki, K.; Shirata, A.; Takasugi, M. *Phytochemistry* **1991**, 30, 2915.

57. Pedras, M. S. C.; Montaut, S.; Xu, Y.; Khan, A. Q.; Loukaci, A. *Chem. Commun.* **2001**, 1572.

vibracional circular (VCD) e dicroísmo circular eletrônico convencional (ECD) (Figura 17).

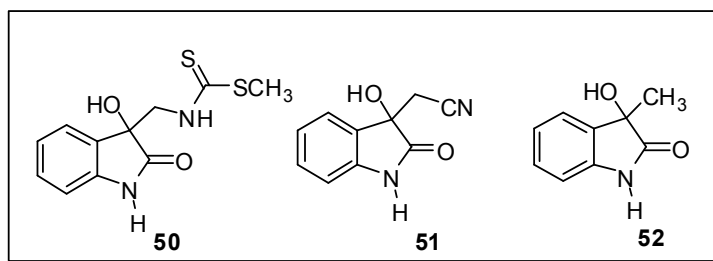


Figura 17. Fitoalexinas

O dicroísmo circular (DC) é um método espectroscópico baseado na absorção diferencial dos raios de luz circularmente polarizados no sentido horário ou no sentido anti-horário.⁵⁸ Este fenômeno é rotineiramente utilizado no estudo da estrutura secundária de proteínas. Em geral, este fenômeno é exibido nas bandas de absorção de qualquer molécula opticamente ativa contendo cromóforos.

Os dois compostos estudados por Monde e colaboradores apresentam um centro quaternário, sendo ambos, álcoois terciários. No geral, determinações das configurações absolutas de álcoois terciários é uma tarefa difícil, embora haja diversos métodos estabelecidos para determinação da configuração absoluta de álcoois secundários, tais como o método de Mosher.⁵⁹

Racematos dos compostos **50** e **51** foram sintetizados a partir de isatinas⁵⁶. A separação dos enantiômeros foi realizada por HPLC. Os primeiros enantiômeros a eluírem na coluna foram identificados, por comparação de rotação óptica, como sendo os compostos encontrados na natureza. Para a simplificação dos cálculos teóricos do espectro de VCD, um composto modelo

58. Crabbé, P. *Actividad optica, dispersion rotatoria optica y dicroismo circular en quimica organica*, The general secretariat of the Organization of American States: Washington, 1974.

59. (a) Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 512. (b) Ohtani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4092.

52 (Figura 17) foi preparado e separado enantiomericamente pelo mesmo método. Foram medidos espectros de IV e VCD desses compostos.

Os espectros de VCD de dois enantiômeros são a imagem especular um do outro.

Para a determinação da configuração absoluta, os espectros de VCD medidos foram comparados com os previstos teoricamente. Sinais de três bandas características mostraram apenas pequenas diferenças entre os espectros de VCD calculados e os observados. Essa comparação permitiu concluir que a configuração absoluta dos enantiômeros encontrados na natureza (–)-**50** e (–)-**51** é *S*.

Para uma maior confiabilidade dos resultados, os autores fizeram a medida do ECD dos três enantiômeros **50**, **51** e **52** e compararam com os resultados publicados por Aimi e colaboradores.⁶⁰ Todos os três enantiômeros apresentaram dois ou três efeitos Cotton na região de 300-260 nm e na região de 260-220 nm. Os dados obtidos foram consistentes com os da literatura.

60. Takayama, H.; Shimizu, T.; Sada, H.; Harada, Y.; Kitajima, M.; Aimi, N. *Tetrahedron* **1999**, 55, 6841.

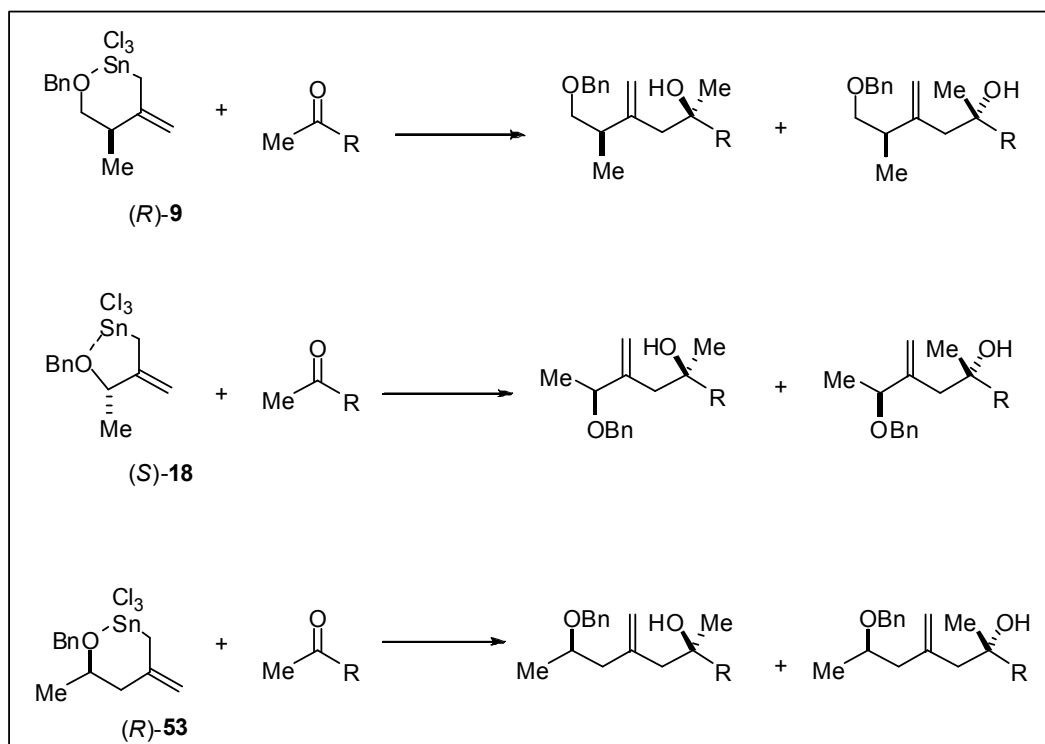
2. Objetivos

As faces pró-quirais da carbonila de uma cetona são mais similares quando comparadas aos substituintes de um aldeído. Por isso, não é surpresa que vários trabalhos envolvendo a adição enantiosseletiva de reagentes organometálicos a aldeídos têm sido publicados há mais de 25 anos enquanto metodologias envolvendo cetonas como substratos são mais recentes. Conhecimentos e experiências de metodologias envolvendo reações de adições enantiosseletivas a aldeídos têm sido adaptadas nos últimos anos com sucessos para os casos com cetonas. Vale aqui ressaltar a dificuldade no controle da estereoquímica relativa nesse tipo de reação, pois a mesma resulta na geração de centros quaternários. Tendo em vistas todas as dificuldades descritas acima, nosso trabalho envolveu um estudo de metodologia envolvendo reações de adições enantiosseletivas a compostos carbonílicos já aplicadas anteriormente em nosso grupo de pesquisa, porém agora, foram utilizadas metilcetonas como substratos.

O objetivo deste trabalho de mestrado foi investigar o comportamento das aliltricloroestananas quirais **9**, **18** e **53** em reações com cetonas não simétricas (metilcetonas aquirais) e isatinas levando a álcoois homoalílicos contendo um centro quaternário, onde a influência da natureza estérea e eletrônica do grupo “R” na cetona foi investigada (Esquema 24).

Devido à dificuldade de se formar centros quaternários quirais, a obtenção de bons níveis de seletividade na formação destes é uma ferramenta muito interessante e importante do ponto de vista sintético (Esquema 24).

Esquema 24. Adição de aliltricloroestananos quirais a metilcetonas.



Não foram encontradas na literatura referências sobre reações envolvendo a adição de alilestananas quirais a metil cetonas.

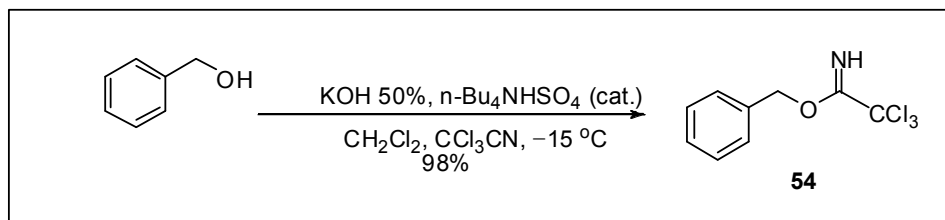
3. Resultados e Discussão

3.1. Preparação dos alilsilanos

3.1.1. Preparação do alilsilano quiral (*R*)- 8

A síntese do alilsilano (*R*)-**8** inicia com a proteção do (*S*)- α -metil-hidroxipropionato de metila (**55**), disponível comercialmente, com tricloroacetimidato de benzila (**54**). Para a obtenção do reagente **54**, utilizou-se o álcool benzílico dissolvido em diclorometano (Esquema 25). Esta solução foi levada a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ onde se adicionou solução aquosa 50% de KOH e o catalisador de transferência de fase hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 minutos, foi adicionado tricloroacetonitrila, gota a gota. A solução foi mantida sob agitação nesta temperatura por 30 minutos, sendo posteriormente levada à temperatura ambiente e agitada por mais 30 minutos. O material foi extraído com diclorometano e concentrado no rotaevaporador (Esquema 25).

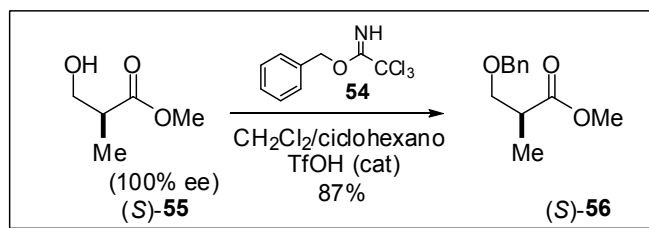
Esquema 25. Formação do tricloroacetimidato de benzila.



Num balão contendo o composto **55** dissolvido em diclorometano, adicionou-se uma solução de 2,2,2-tricloroacetimidato de benzila (**54**) em ciclohexano, seguida por adição de ácido triflico gota a gota (Esquema 26). Esta solução foi agitada por 16 horas, à temperatura ambiente. Após este

período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. A fase orgânica foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e solução aquosa saturada de NaCl (Esquema 26).

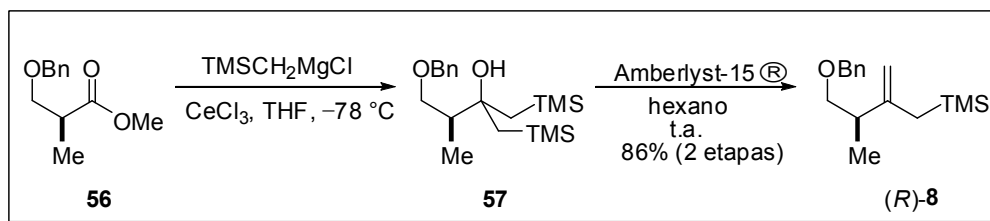
Esquema 26. Proteção do éster (*S*)-**55**.



O éster protegido **56** foi purificado por cromatografia em coluna (5% AcOEt/ Hexano), apresentando-se como um óleo incolor, em 87% de rendimento.

O tratamento do éster (*S*)-**56** com 3 equivalentes de cloreto de trimetilsililmagnésio na presença de 3 equivalentes de cloreto de cério III anidro, em THF, a -78°C , resultou no carbinol **57** (Esquema 27). Esse carbinol foi submetido a uma reação de olefinação de Peterson⁶¹ com resina ácida Amberlyst-15® em hexano e resultou no alilsilano (*R*)-**8** em 86% de rendimento, referente a duas etapas (Esquema 27). A reação de olefinação de Peterson foi inicialmente realizada colocando-se o carbinol para agitar em CH_2Cl_2 na presença de sílica gel. A modificação para a resina Amberlyst-15® facilitou o tratamento da reação e diminuiu a formação de produtos de protodessililação conforme verificado por cromatografia gasosa (CG).

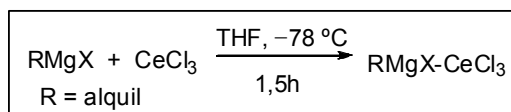
61. Fuchs, P. L.; Anderson, M. B. *Synth. Commun.* **1987**, *17*, 621

Esquema 27. Obtenção do alilsilano (*R*)-8.

A adição nucleofílica de reagentes de Grignard ou organolítios à carbonila é um método bastante versátil para construção de ligações C-C. No entanto, é frequentemente acompanhado de reações de competição: enolização, adição conjugada, no caso de compostos carbonílicos α,β -insaturados, e redução da carbonila. Isso se deve principalmente a alta basicidade e ao alto potencial de oxidação dos reagentes de Grignard e organolítios.⁶² Com o objetivo de se melhorar as propriedades dos reagentes organometálicos e para facilitar a adição a compostos carbonílicos, o emprego de samário e cério têm sido útil sinteticamente nas reações de formação C-C. Nesse trabalho, utilizamos reagente de Grignard na presença de CeCl_3 .

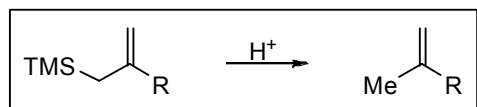
Na metodologia utilizada, o uso de CeCl_3 é muito importante na reação de obtenção dos alilsilanos aqui estudados. O CeCl_3 nesta reação tem duas funções, ele age como um ácido de Lewis, ativando a carbonila do éster por coordenação e ao mesmo tempo, diminui a basicidade do reagente de Grignard através da formação de um provável complexo do mesmo com o CeCl_3 . É importante salientar que a estrutura dos complexos gerados a partir de reagentes de Grignard com CeCl_3 é desconhecida. Uma representação geral da formação deste complexo é mostrada no Esquema 28.⁶²

62. (a) Liu, H.; Shia, K.; Shang, X.; Zhu, B. *Tetrahedron* **1999**, 55, 3803. (b) Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4392.

Esquema 28. Complexo de CeCl_3 com um reagente de Grignard.

O rendimento para a obtenção do alilsilano é influenciado por uma série de fatores, tais como secagem do cloreto de cério, a qualidade do reagente de Grignard e as condições reacionais utilizadas para a finalização da etapa de formação do carbinol.

Em trabalhos anteriores do grupo^{15,17} observou-se que o uso de HCl (5 equivalentes) para concluir a primeira etapa da reação e levar a formação do intermediário carbinol causava uma reação de protodessililação (Esquema 29). Isso ocorre porque o grupo silil possui um efeito “ativante” sobre a dupla ligação por hiperconjugação,⁶³ tornando a dupla mais polarizável, suscetível a ataques de eletrófilos. A fim de minimizar este problema utilizamos solução saturada de cloreto de amônio e resina Amberlist-15® como meio ácido na etapa de eliminação.

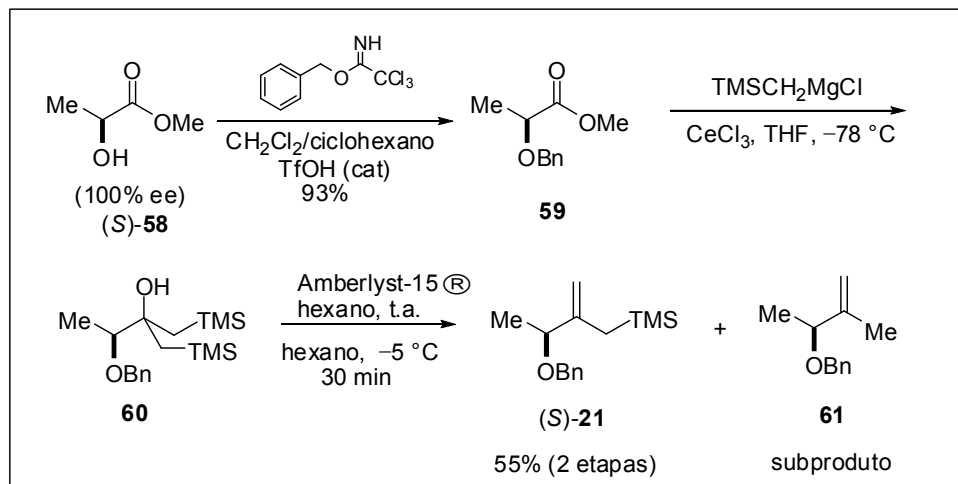
Esquema 29. Reação de protodessililação de um alilsilano.**3.1.2. Preparação do alilsilano quiral (S)- 21**

O alilsilano quiral **21** foi preparado de modo idêntico ao procedimento adotado para o alilsilano **8**, embora a última etapa (olefinação) tenha sido

63. Sugawara, M.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3135.

realizada numa temperatura mais baixa. A proteção do éster comercialmente disponível, (*S*)-lactato de metila (**58**) resultou no éster **59** em 93%. O alilsilano (*S*)-**21** foi sintetizado com rendimento de 55%, referente a duas etapas (Esquema 30).

Esquema 30. Obtenção do alilsilano (*S*)-**21**.



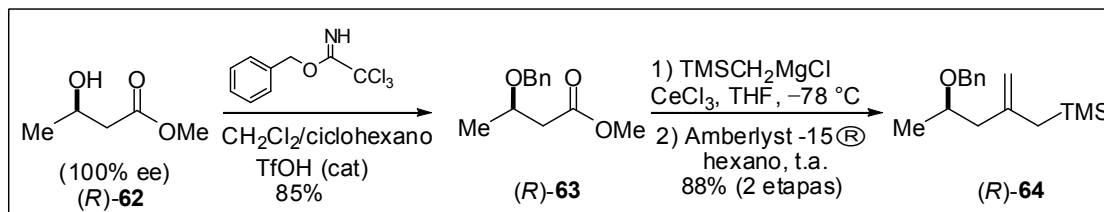
O carbinol **60** quando submetido à última etapa desta reação, na temperatura ambiente, conduzia a uma mistura do alilsilano (*S*)-**21** e do produto de protodessililação **61**. Este problema foi contornado realizando-se a reação na temperatura de -5°C , onde obtivemos o alilsilano desejado em melhores rendimentos.

3.1.3. Preparação do alilsilano quiral (*S*)- **64**

O alilsilano quiral **64** também foi preparado de modo idêntico ao procedimento adotado para o alilsilano **8**, partindo-se do éster comercialmente

disponível, (*R*)-3-hidroxibutanoato de metila com (**62**), que após proteção resultou no éster **63** em 85% de rendimento. O alilsilano (*S*)-**64** foi sintetizado com rendimento de 88%, referente a duas etapas (Esquema 31).

Esquema 31. Obtenção do alilsilano (*R*)-**63**.

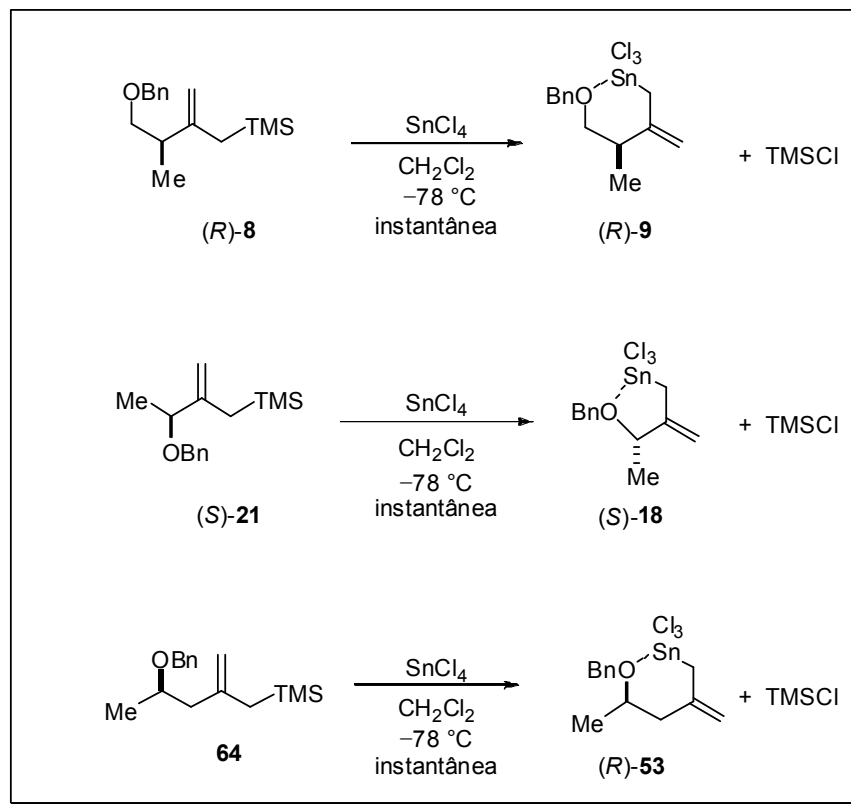


3.2. Preparação das aliltricloroestananas

As aliltricloroestananas (*R*)-**9**, (*S*)-**18** e (*R*)-**53** foram preparadas *in situ* a partir dos alilsilanos correspondentes, por uma reação de troca do grupo $-\text{SiMe}_3$ pelo grupo $-\text{SnCl}_3$, promovida pela adição de 1 equivalente de SnCl_4 a uma solução do respectivo alilsilano em CH_2Cl_2 a -78°C ^{17, 64} (Esquema 32).

64. Dias, L. C., Santos, D. R., Steil, L. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6861.

Esquema 32. Obtenção das aliltricloroestananas a partir de seus respectivos alilsilanos



3.3. Reações de acoplamento

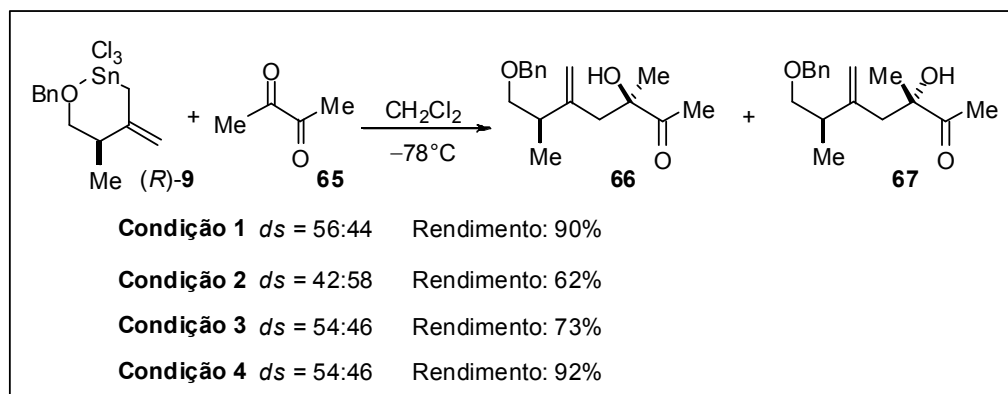
3.3.1. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (R) -9 e metilcetonas

Para a realização das reações de acoplamento foram adicionados 1,1 equivalentes, da cetona ou isatina (dissolvidos em CH_2Cl_2) à uma solução da aliltricloroestanana (R) -9. A reação foi encerrada após 1 hora pela adição de Et_3N e solução saturada de cloreto de amônio.

Todas as cetonas foram destiladas antes de serem usadas e as isatinas sólidas foram lavadas três vezes com benzeno anidro. A diastereosseletividade alcançada em todas as razões deste trabalho foram avaliadas e confirmadas através de dados de RMN ^1H .

A reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-**9** e a 2,3-butanodiona (**65**), na condição inicialmente proposta conduziu a uma mistura de diastereoisômeros com diastereosseletividade de 56:44 em 90% de rendimento (Esquema 33).

Esquema 33. Reação entre o composto **65** e a aliltricloroestanana (*R*)-**9**.



Uma explicação para essa baixa seletividade seria uma suposta complexação do Sn presente na aliltricloroestanana com os oxigênios das duas carbonilas da dicetona. Caso isso ocorresse, o estado de transição da reação não passaria mais por um anel com a aliltricloroestanana na conformação bote e conseqüentemente não haveria a coordenação interna entre o ácido de Lewis ($-\text{SnCl}_3$) e a função éter ($-\text{OBn}$). Assim, o grupo metila na posição α à dupla ligação estaria distante e não iria influenciar na formação preferencial de um dos adutos. Com a finalidade de obter-se uma melhor diastereosseletividade,

essa reação foi realizada em três novas condições. Um dos objetivos seria induzir uma complexação do SnCl_4 com as duas carbonilas, presentes no reagente, antes da adição da aliltricloroestanana, assim seria esperada uma maior seletividade na formação do aduto 1,4-*syn* (Esquema 33).

Condição 2

A dicetona **65** e o SnCl_4 foram misturados a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por alguns minutos antes da adição do alilsilano (*R*)-**8**. Esta reação conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 42:58 em 62% de rendimento (Esquema 33).

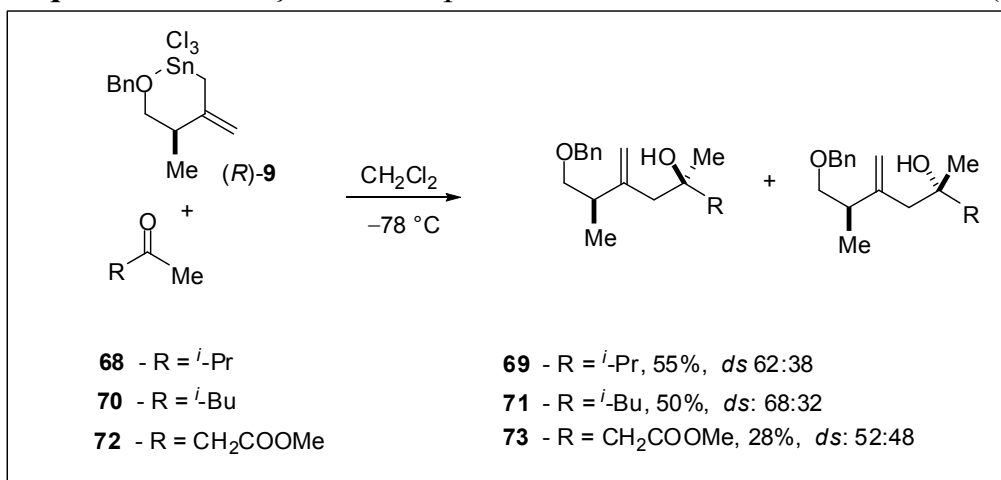
Condição 3

A dicetona **65** e o alilsilano (*R*)-**8** foram misturados por alguns minutos antes da adição do SnCl_4 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Esta reação conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 54:46 em 73% de rendimento (Esquema 33).

Condição 4

A dicetona **65** e o SnCl_4 foram misturados a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ num balão. Em outro balão também foram misturados, nas mesmas condições, o alilsilano (*R*)-**8** e o SnCl_4 . Após alguns minutos o conteúdo do primeiro balão foi adicionado ao segundo. Esta reação conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 54:46 em 92% de rendimento (Esquema 33).

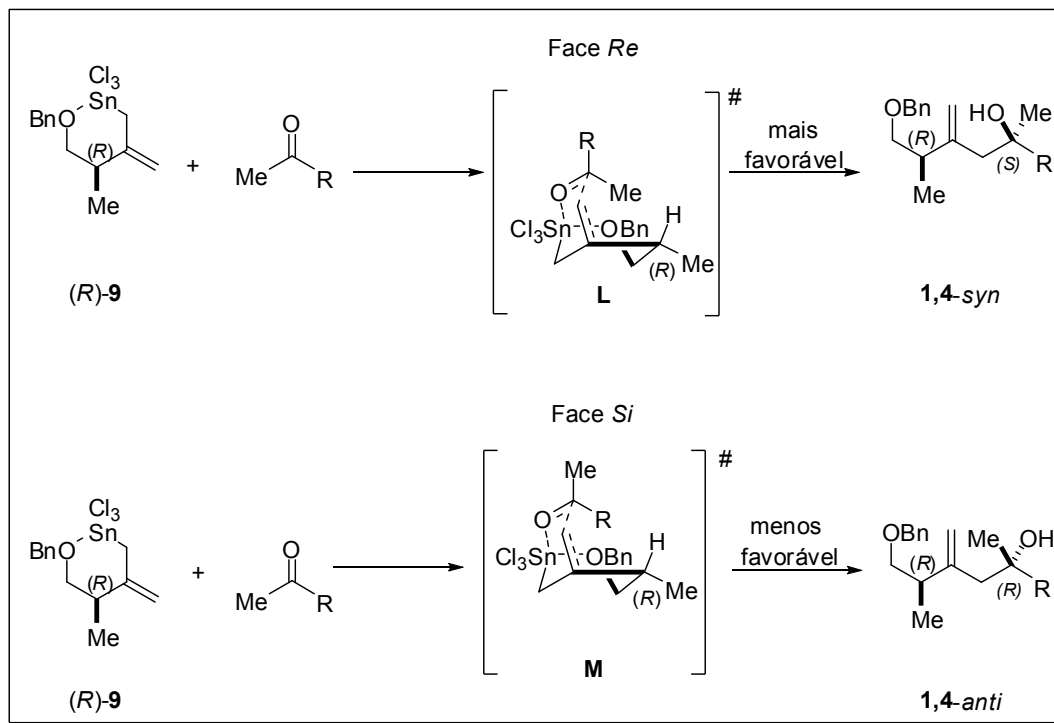
As reações de acoplamentos entre a aliltricloroestanana (*R*)-**9** e diferentes metilcetonas resultaram nos correspondentes álcoois homoalílicos com baixos níveis de diastereosseletividade (Esquema 34).

Esquema 34. Reações de acoplamento com a aliltricloroestanana (*R*)-**9**.

Baseados em estudos anteriores de reações envolvendo a aliltricloroestanana (*R*)-**9** e aldeídos, era esperado que a reação de acoplamento com as cetonas pudesse ocorrer pelos estados de transição **L** e **M** (Esquema 35). Era esperado que essas reações passassem por um intermediário aliltricloroestanana formado por um anel tipo bote, que provavelmente reagiria com o composto carbonílico através de um estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler, no qual a cetona se aproximasse pelo lado oposto à metila do complexo tipo bote (Esquema 35).

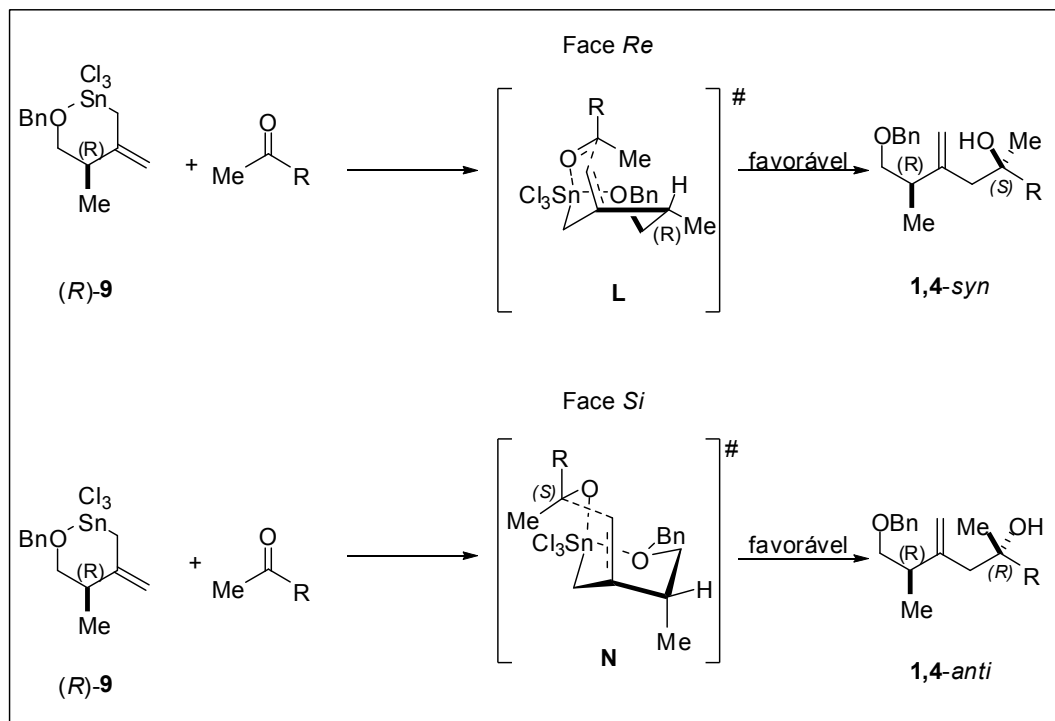
O ataque na face *Re*, do composto carbonílico resultaria no produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn* e o ataque na face *Si* conduziria ao produto 1,4-*anti*.

É esperado que quanto mais volumoso o grupo R maior a seletividade da reação, que resultaria preferencialmente na formação do produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn*.

Esquema 35. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestananana **9**.

A preferência do grupo R em adotar uma posição equatorial controlaria a seletividade facial da cetona, o que resultaria no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado. Essa reação então passaria por um estado de transição mais estável no ponto de vista estereo. Porém, esse modelo não explica de forma satisfatória os resultados obtidos envolvendo as reações de acoplamento entre a aliltricloroestananana **9** e as metilcetonas estudadas, visto que em todos os casos foram observadas baixas seletividades.

Provavelmente, está havendo uma competição entre dois estados de transição favoráveis, onde o ataque se dá em diferentes faces da metilcetona conduzindo a uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 36).

Esquema 36. Estados de transição propostos para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana **9** e metilcetonas.

No estado de transição **N**, o intermediário aliltricloroestanana formaria agora um anel tipo cadeira, onde o grupo metila na posição α à ligação dupla também exerceria um impedimento estérico em uma das faces do substrato. Assim, a metilcetona se aproximaria pela face oposta a essa metila do complexo tipo cadeira. Nesta proposta o grupo metila fica numa posição pseudo-axial. O ataque na face *Si* do composto carbonílico, resultaria no produto com estereoquímica relativa 1,4-*anti*.

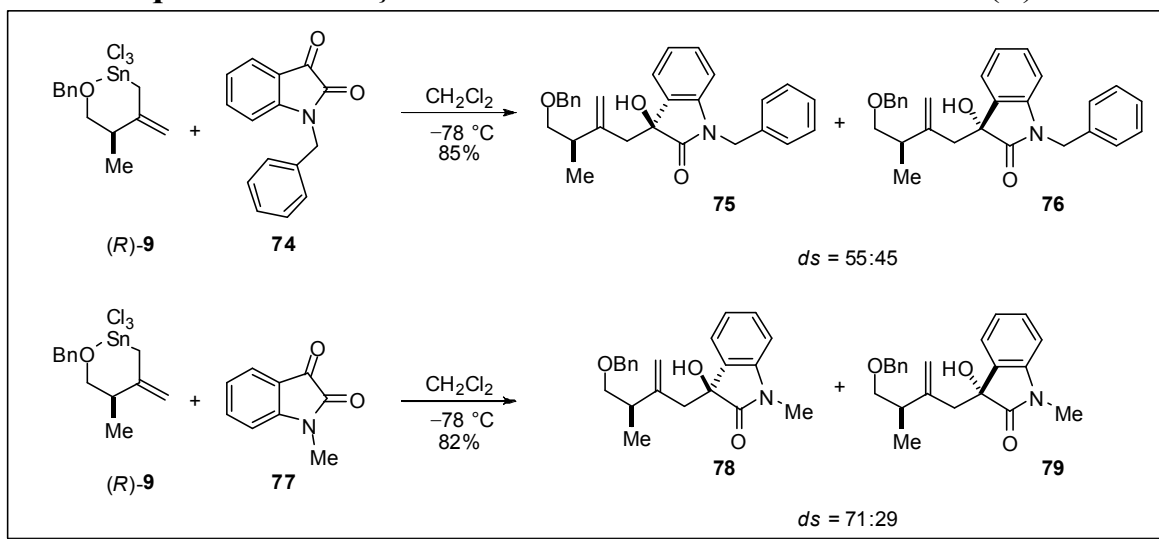
Nas reações de acoplamento entre aliltricloroestanana **9** e as metilcetonas seria esperado que o produto obtido em maior quantidade seja o aduto resultante de uma indução 1,4-*syn*, visto que o estado de transição **L**,

onde a metila está numa posição pseudo-equatorial, provavelmente é mais estável do que o N (Esquema 36).

3.3.2. Reações de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-9 e isatinas*

As reações de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-9 e as isatinas 74 e 77 conduziram as misturas de diastereoisômeros em baixas a moderadas seletividades, embora em bons rendimentos (Esquema 37).

Esquema 37. Reação entre isatinas e a aliltricloroestanana (*R*)-9.



Com a baixa seletividade observada, podemos afirmar que não houve preferência de ataque nucleofílico em uma das faces do composto carbonílico, com exceção do caso do acoplamento com a isatina 77, onde a seletividade foi

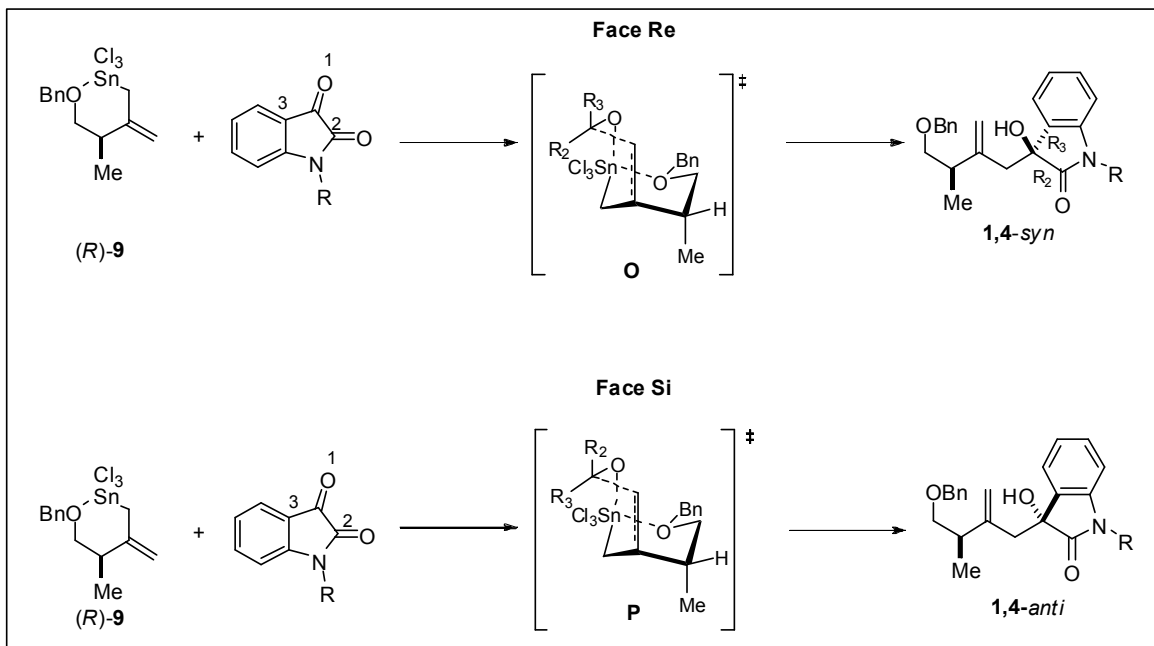
* As isatinas 74, 77, 88, 90, 103, 104 e 105 foram cedidas pelo Prof. Angelo da Cunha Pinto, do IQ/UFRJ.

um pouco melhor ($ds = 71:29$).

Provavelmente, está havendo uma competição entre dois possíveis estados de transição, onde o ataque se dá em diferentes faces da isatina conduzindo a uma mistura de diastereoisômeros (Esquema 38).

No estado de transição **O**, o intermediário aliltricloroestanana formaria agora um anel tipo cadeira, onde a o grupo metila na posição α à ligação dupla também exerceria um impedimento estéreo em uma das faces do substrato. Assim, a isatina se aproximaria pela face oposta a essa metila do complexo tipo cadeira. O ataque na face *Re*, do composto carbonílico, resultaria no produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn* e o ataque na face *Si* conduziria ao produto 1,4-*anti* (Esquema 38).

Esquema 38. Estados de transição propostos para a reação de acoplamento da aliltricloroestanana **9** com isatinas.



3.3.3. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (S)-18 e metilcetonas

Para a realização dos acoplamentos com o intermediário **18**, utilizou-se o mesmo procedimento que o adotado para as reações de acoplamento com a aliltricloroestana (*R*)-**9**.

Baseados em estudos anteriores sobre reações envolvendo essa aliltricloroestanana, seria esperado que a reação de acoplamento entre esta e as cetonas pudessem ocorrer pelos estados de transição **Q** e **R** (Esquema 39).

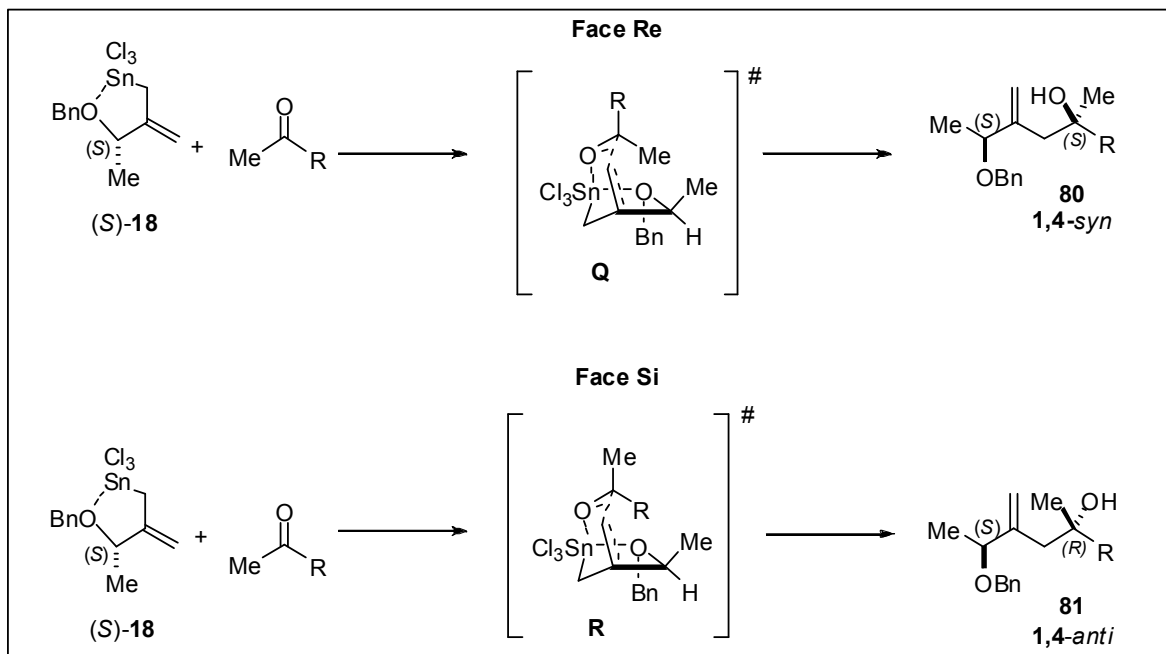
Seria esperado que estas reações passassem por um estado de transição cíclico quelado tipo cadeira (**Q** ou **R**) onde há uma forte influência do centro estereogênico presente na aliltricloroestanana. Visando uma minimização das interações estéreas com o grupo metila, o substituinte benzila ligado ao oxigênio adotaria uma orientação *trans* no anel de cinco membros. Este intermediário reage com a cetona, passando por um estado de transição tipo Zimmerman-Traxler no qual a cetona se aproxima do complexo pelo lado oposto ao grupo benzila ligado ao oxigênio (Esquema 39).

Esta proposta é suportada, também, pelos dados obtidos nos trabalhos de Nishigaichi⁶⁵ e de Thomas⁶⁶.

65. Nishigaichi, Y.; Kuramoto, H.; Takuwa, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3353.

66. (a) Gruttadauria, M.; Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1995**, 1469. (b) Almendros, P.; Gruttadauria, M.; Helliwell, M.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 2549.

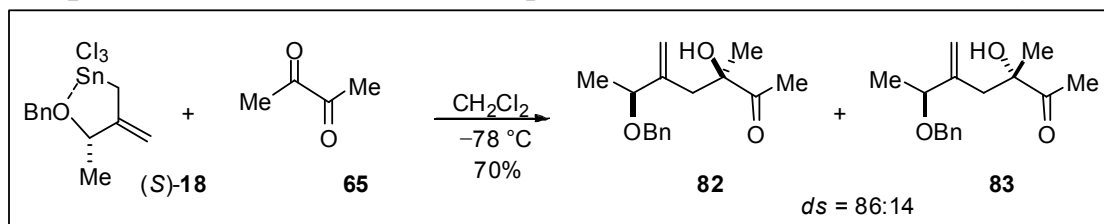
Esquema 39. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana **18**.



A preferência do grupo alquila da cetona em adotar uma posição equatorial controlaria a seletividade facial desta, resultando também no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado.

A reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*S*)-**18** e a 2,3-butanodiona (**65**) conduziu a uma mistura de diastereoisômeros com diastereosseletividade de 86:14 em 70% de rendimento (Esquema 40).

Esquema 40. Reação entre o composto **65** e a aliltricloroestanana (*S*)-**18**.



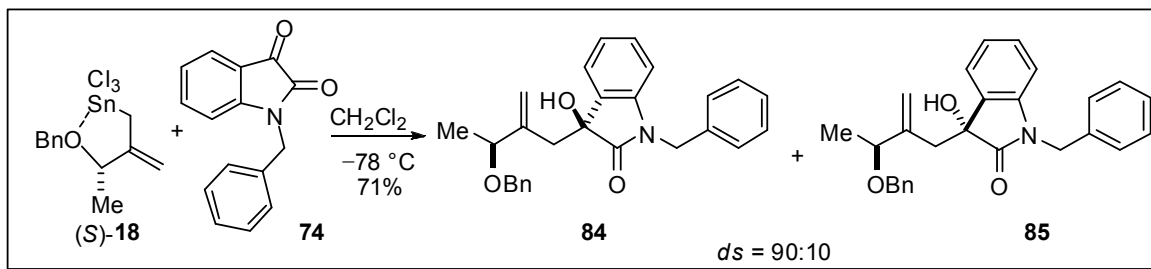
Outras reações de acoplamento envolvendo diferentes metilcetonas com a aliltricloroestanana **18** também foram testadas sem sucesso. Este fato pode ser justificado pela baixa reatividade de cetonas, quando comparadas aos aldeídos.

3.3.4. Reações de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*S*)-**18** e isatinas

Tendo em vista a alta diastereosseletividade da reação de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana **18** e a dicetona **65**, partimos para a investigação de reações de acoplamentos do composto **18** com diferentes isatinas, visto que as mesmas são compostos bem mais reativos do que metilcetonas.

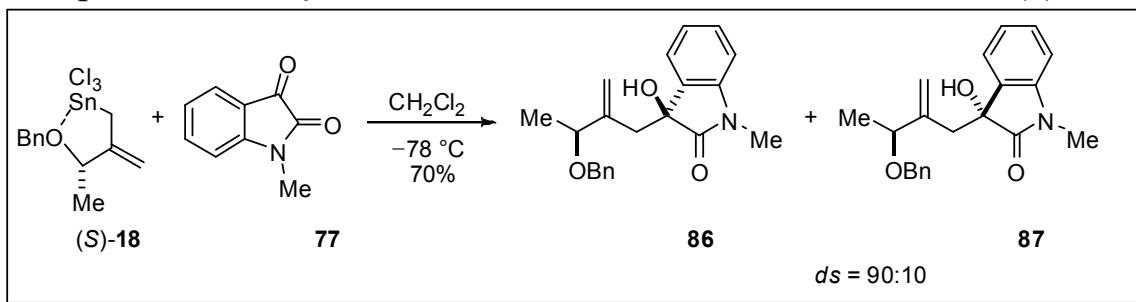
A reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*S*)-**18** e a isatina **74**, conduziu a uma mistura de diastereoisômeros **84** e **85** na proporção de 90:10, com 71% de rendimento (Esquema 41).

Esquema 41. Reação entre a isatina **74** e a aliltricloroestanana (*S*)-**18**.



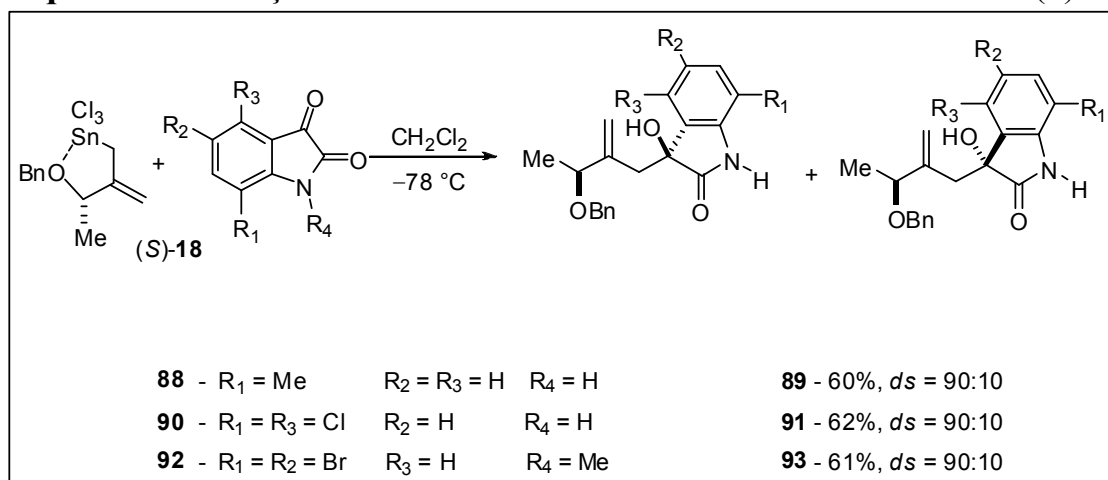
As reações de acoplamento entre a aliltricloroestananana (*S*)-**18** e a isatina **77**, conduziu a uma mistura de diastereoisômeros **86** e **87** na proporção de 90:10 em bons rendimento (Esquema 42).

Esquema 42. Reações entre as isatinas **77** e a aliltricloroestananana (*S*)-**18**.



As reações de acoplamento entre a aliltricloroestananana (*S*)-**18** e as isatinas **88-92**, conduziram as misturas de diastereoisômeros na proporção de 90:10 em bons rendimentos (Esquema 43). As reações de acoplamentos foram realizadas sem a necessidade de proteção do nitrogênio das isatinas.

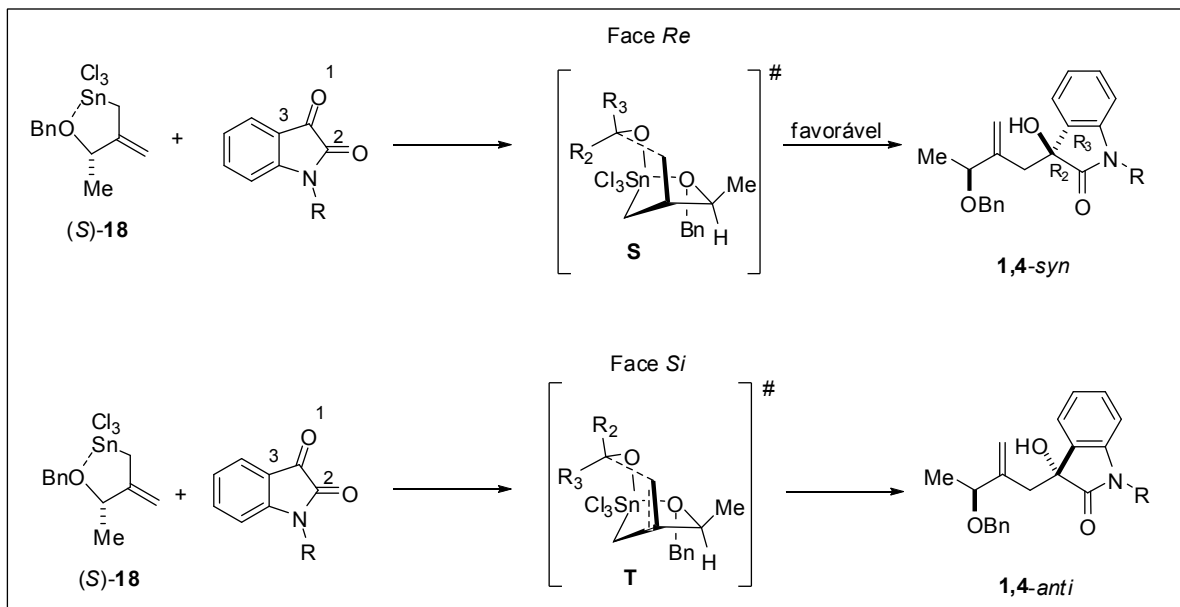
É importante salientar o fato de que as isatinas podem ser utilizadas sem a necessidade de proteção do nitrogênio.

Esquema 43. Reações entre as isatinas **88-92** e a aliltricloroestanana (**S**)-**18**.

Devido ao fato de isatinas serem moléculas relativamente grandes, não é provável que a reação de acoplamento das mesmas com a aliltricloroestanana **18** passe pelo estado de transição anteriormente proposto (**Q** e **R**). Assim, foi analisado e proposto um outro estado de transição para esse acoplamento. Nesse novo estado de transição (**S** ou **T**) também há uma forte influência do centro estereogênico presente na aliltricloroestanana. O intermediário aliltricloroestanana também reage com a isatina, passando por um estado de transição cíclico quelado (**S** e **T**), no qual a mesma se aproxima do complexo pelo lado oposto ao grupo benzila ligado ao oxigênio (Esquema 44). Devido ao grande volume da molécula de isatina, foi proposto um arranjo tipo bote com o objetivo de minimizar interações estéreas entre os substituintes da isatina e os substituintes da aliltricloroestanana. A preferência do grupo mais volumoso da isatina em adotar uma posição pseudo-equatorial, também controlaria a seletividade facial da mesma, resultando no favorecimento da estereoquímica 1,4-*syn* no aduto formado (Esquema 44).

O ataque na face *Re*, do composto carbonílico, resultaria no produto com estereoquímica relativa 1,4-*syn* e o ataque na face *Si* conduziria ao produto 1,4-*anti* (Esquema 44).

Esquema 44. Estados de transição para a reação de acoplamento da aliltricloroestana **18** com as isatinas.



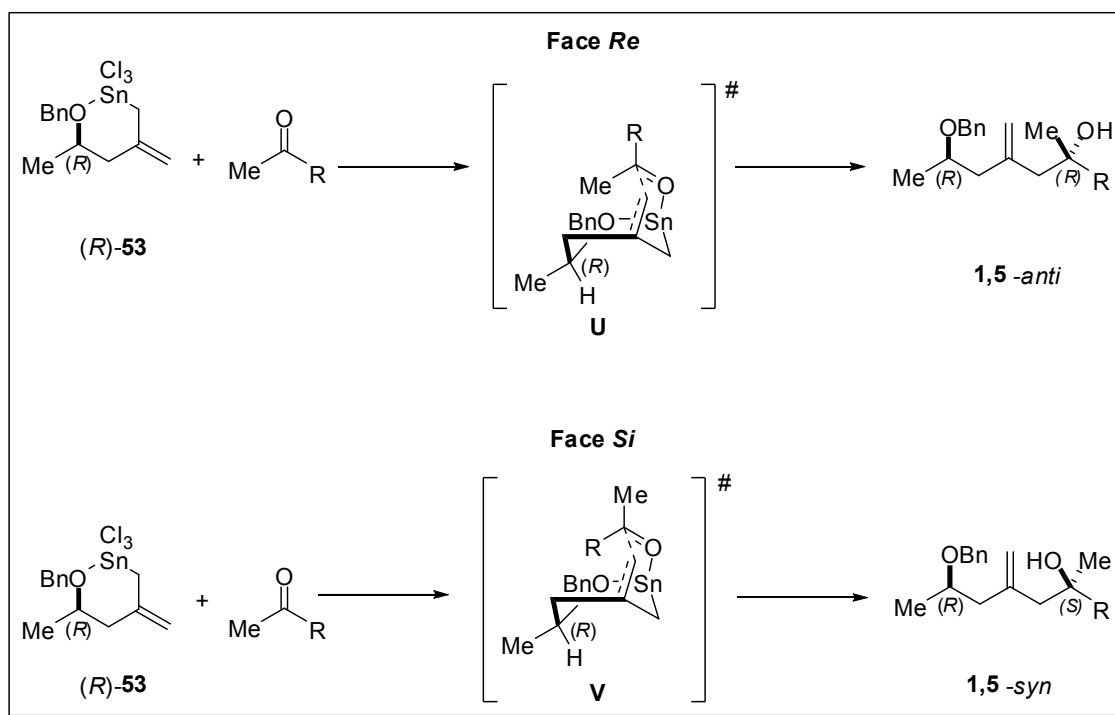
Com a alta seletividade observada em todos os acoplamentos envolvendo isatinas e a aliltricloroestana **18**, podemos afirmar que em todos os casos houve preferência de ataque nucleofílico em uma das faces do composto isatina.

3.3.5. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (*R*)-**53** e metilcetonas

Para a realização dos acoplamentos com o intermediário **53**, utilizou-se o mesmo procedimento adotado para as reações com as aliltricloroestananas (*R*)-**9** e (*S*)-**18**.

Analizando os possíveis estados de transição para a reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana **53** e diferentes cetonas, foram propostos os estados de transição **U** e **V** (Esquema 45).

Esquema 45. Estados de transição para a reação de acoplamento com a aliltricloroestanana **53**.



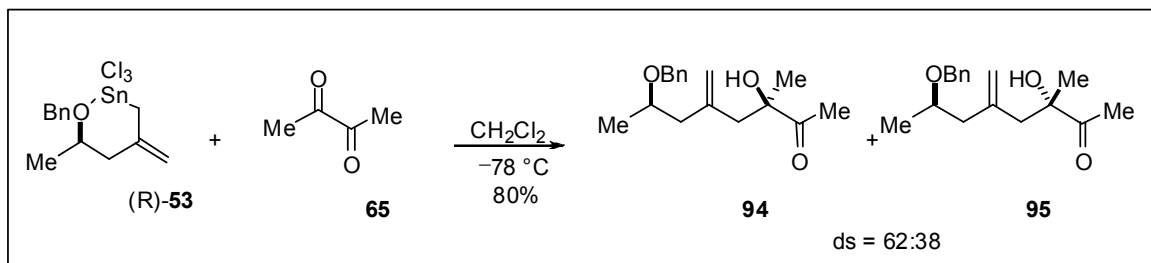
Acredita-se que esta reação também passe por um intermediário aliltricloroestanana formado por um anel tipo bote, que provavelmente reagiria

com o composto carbonílico através de um estado de transição do tipo Zimmerman-Traxler (Esquema 45).

O ataque na face *Re* do composto carbonílico, resultaria no produto com estereoquímica relativa 1,5-*anti* e o ataque na face *Si* conduziria ao produto 1,5-*syn*. Assim, quanto mais volumoso o grupo R maior seria a seletividade da reação, que resultaria preferencialmente na formação do produto com estereoquímica relativa 1,5-*anti*.

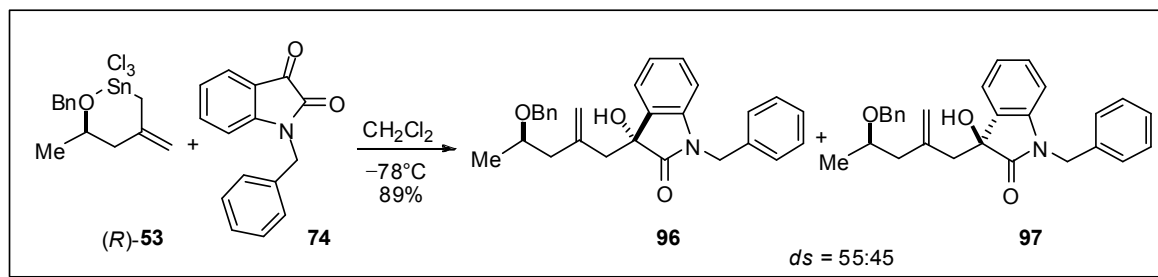
A reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-**53** e a metilcetona **65** resultou em uma mistura de diastereoisômeros em baixa seletividade (ds = 62:38), embora em bom rendimento (Esquema 46).

Esquema 46. Reação de acoplamento entre a 2,3-butanodiona e a aliltricloroestanana **53**.

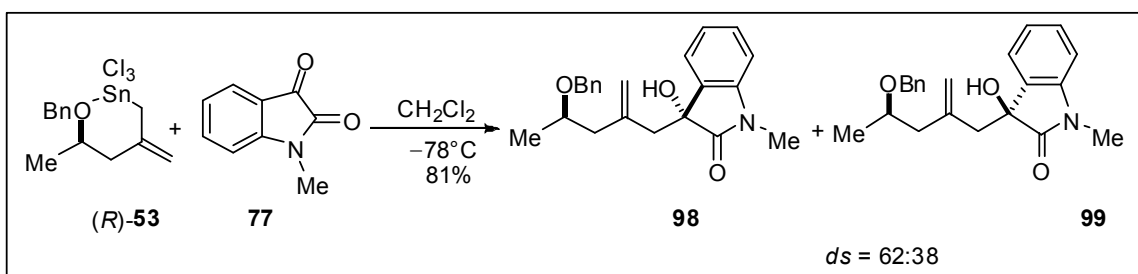


3.3.6. Reações de acoplamento envolvendo a aliltricloroestanana (*R*)-**53** e isatinas

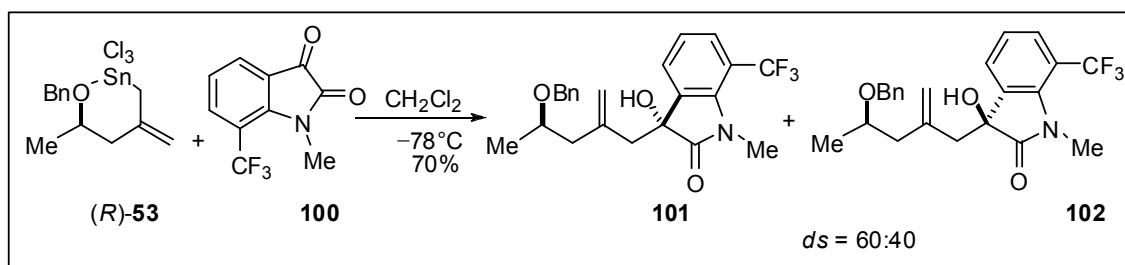
A reação de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*R*)-**53** e a isatina **74**, conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 55:45 em 89% de rendimento (Esquema 47).

Esquema 47. Reação entre a isatina **74** e a aliltricloroestananana (*R*)-**53**.


A reação de acoplamento entre a aliltricloroestananana (*R*)-**53** e a isatina **77**, conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 62:38 em 81% de rendimento (Esquema 48).

Esquema 48. Reação entre a isatina **77** e a aliltricloroestananana (*R*)-**53**.


A reação de acoplamento entre a aliltricloroestananana (*R*)-**53** e a isatina **100**, conduziu a uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 60:40 em 69% de rendimento (Esquema 49).

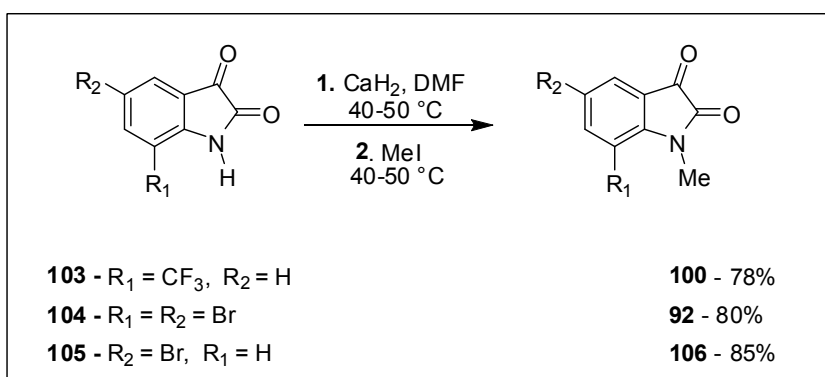
Esquema 49. Reação entre a isatina **100** e a aliltricloroestananana (*R*)-**53**.


Com a baixa seletividade observada, podemos afirmar que não houve preferência de ataque nucleofílico por uma das faces do composto carbonílico, em todos os casos observados para aliltricloroestananana **53**. Provavelmente está havendo uma competição entre os dois estados de transição, onde o ataque se dá em diferentes faces das isatinas e das cetonas conduzindo a misturas de diastereoisômeros (Esquema 45).

3.3.7. *N*-alquilação de isatinas

A *N*-alquilação de algumas isatinas foi realizada a temperatura na faixa de 40-50 °C. No balão contendo o composto **103**, adicionou-se DMF e hidreto de cálcio. O sistema permaneceu em aquecimento por aproximadamente 30 min à essa temperatura. Após esse intervalo, adicionou-se o iodeto de metila e o sistema permaneceu sob aquecimento brando (40 °C) por aproximadamente 3 horas. A reação foi encerrada com a adição de solução 0,2 molar de HCl e solução de cloreto de sódio. O material desejado foi extraído com acetato de etila e purificado por cromatografia em coluna. Para a síntese dos compostos **92** e **106** foi feito o mesmo procedimento (Esquema 50).

Esquema 50. Alquilação das isatinas

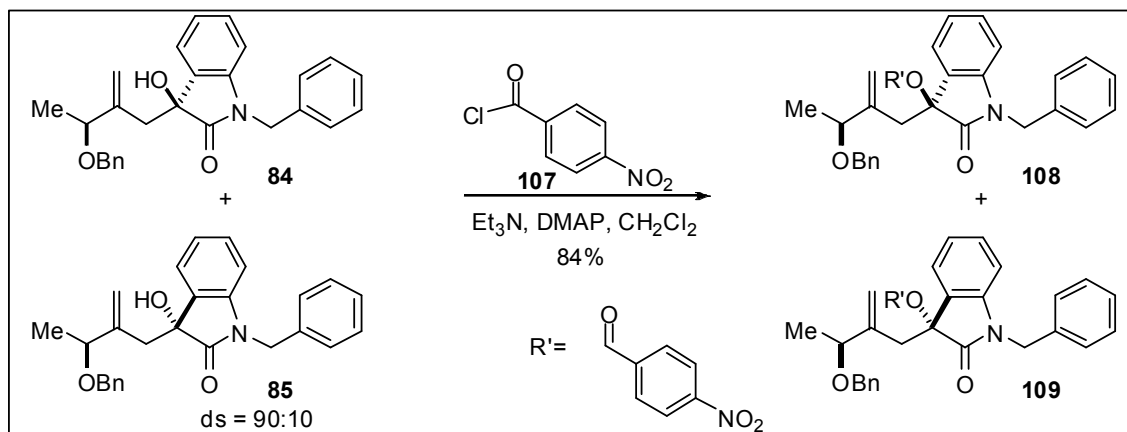


3.3.8. Determinação da estereoquímica relativa

Em uma das tentativas para a determinação da estereoquímica relativa do produto principal obtido da mistura dos compostos que apresentaram melhores seletividades, realizou-se uma reação envolvendo a mistura dos compostos **84** e **85** com cloreto de 4-nitrobenzoila (**107**), tendo como objetivo a obtenção de um derivado sólido cristalino (Esquema 51), que possibilitasse a análise pelo método de cristalografia de raio-X. Porém, no processo de cristalização, vários solventes foram testados e em nenhum dos casos foi possível a obtenção do sólido cristalino.

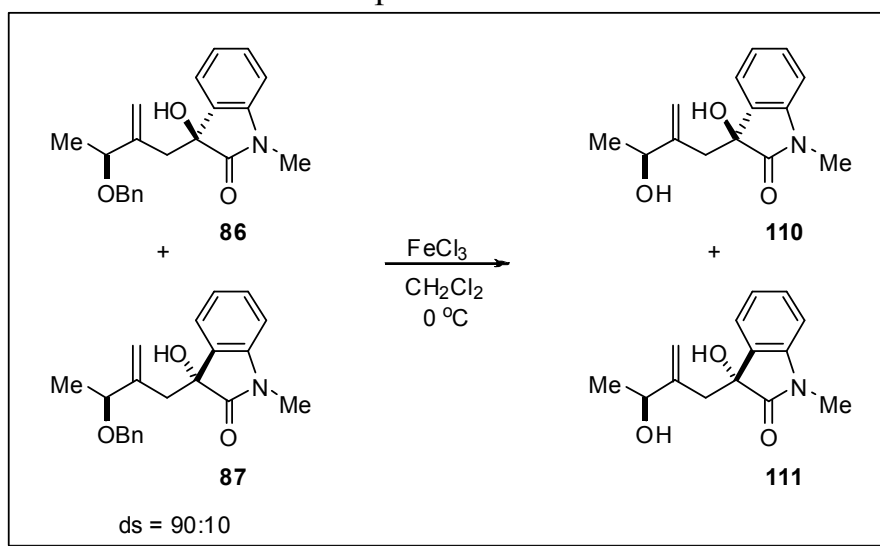
Para a obtenção do derivado sólido **108** ou **109**, adicionou-se trietilamina e quantidades catalíticas de DMAP a uma solução da mistura de diastereoisômeros **84** e **85** em CH_2Cl_2 . Essa solução foi levada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e então se adicionou o cloreto de 4-nitrobenzoila (**107**). A reação foi encerrada após 4 horas pela adição de solução saturada de cloreto de amônio. O material foi extraído com CH_2Cl_2 e purificado por cromatografia em coluna. O produto desejado era um líquido bastante viscoso obtido com 84% de rendimento (Esquema 51).

Esquema 51. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos **84** e **85**.



Numa segunda tentativa de se obter um derivado sólido cristalino realizou-se uma reação envolvendo a mistura dos compostos **86** e **87** com FeCl_3 , tendo como objetivo a desproteção do grupo benzila (Esquema 52). Para isso, adicionou-se uma mistura dos diastereoisômeros **86** e **87** em CH_2Cl_2 a uma solução de FeCl_3 (4 equivalentes) em CH_2Cl_2 a temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$. A reação foi encerrada após 2 horas pela adição de água. (Esquema 52).

Esquema 52. Tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos **86** e **87**.



Nessa reação, o material de partida foi uma mistura diastereoisomérica dos compostos **86** e **87** na proporção de 90:10. Nesta tentativa não foi possível a obtenção dos compostos **110** e **111**. Analisando os espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$ dos produtos resultantes desta reação, observou-se a formação de uma mistura diastereoisomérica do composto **112** na proporção de 66:34 (Figura 19).

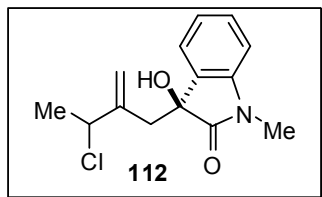
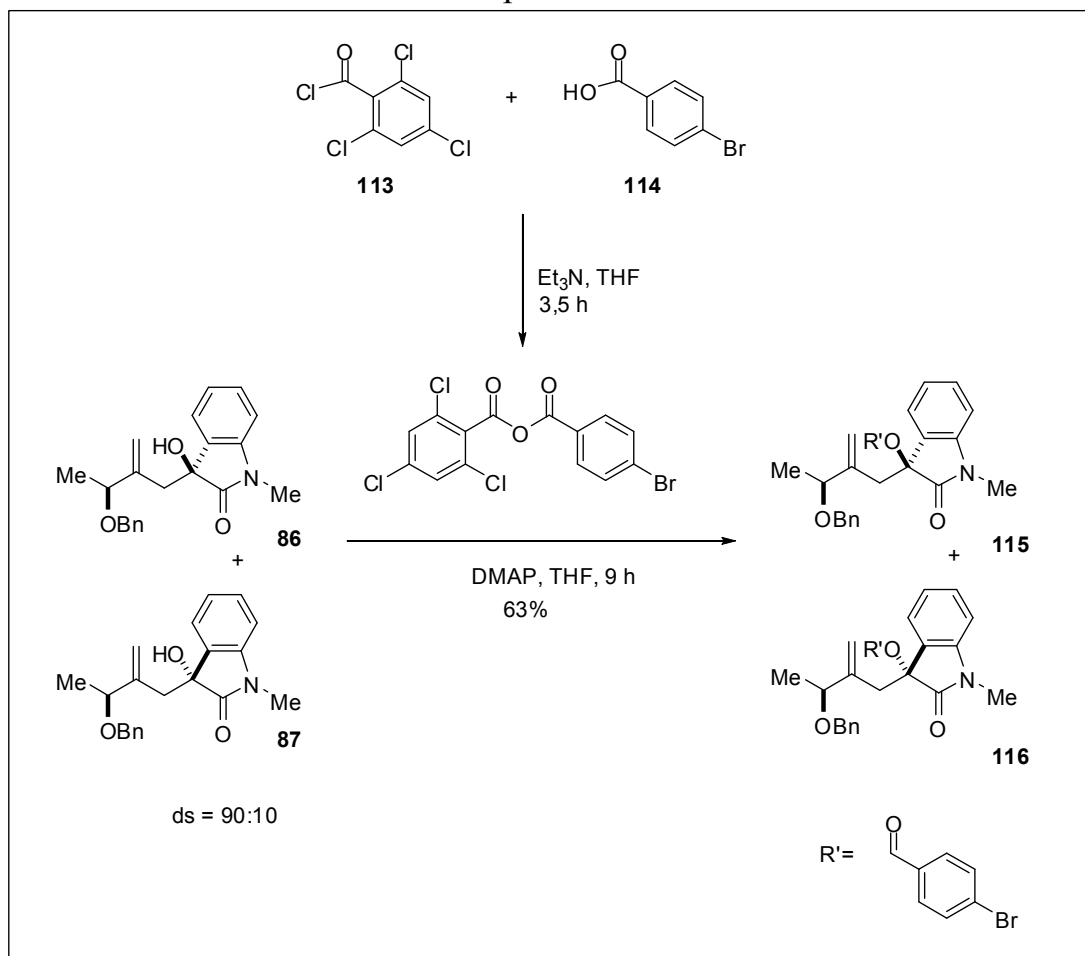


Figura 18. (3*S*)-3-(3-cloro-2-metenobutyl)-3-hidroxi-1-metil indolin-2-ona

Numa terceira tentativa de obtenção de um derivado sólido **115** ou **116**, adicionou-se 2,4,6-cloreto de triclorobenzoila (**113**) a uma solução do composto **114**. Em seguida, adicionou-se trietilamina em THF. A mistura permaneceu em agitação por 3,5 horas. Após esse tempo, adicionou-se a mistura dos compostos **86** e **87** e DMAP dissolvidos em THF. A reação foi encerrada após 9 horas com a adição de água. As fases foram separadas e a fase orgânica foi extraída com CH₂Cl₂, lavada com salmoura e seca com sulfato de magnésio (Esquema 53). Foi obtido um líquido viscoso em 63 % de rendimento. Apesar de terem sido testados vários solventes, não foi possível a cristalização do material desejado para posterior análise por cristalografia de raio-X.

Esquema 53. Segunda tentativa de determinação da estereoquímica relativa dos compostos **86** e **87**.



4. Conclusão e perspectivas

Nosso trabalho visou o estudo das reações de acoplamento entre as aliltricloroestananas (*R*)-**9**, (*S*)-**18** e (*R*)-**53** e diferentes metilcetonas e isatinas, levando a álcoois homoalílicos contendo um centro quaternário, onde a influência da natureza estérea e eletrônica do grupo “R” na cetona foi investigada. Os rendimentos das reações envolvendo as três aliltricloroestananas no geral foram bons.

Os exemplos apresentados neste trabalho demonstram que os níveis de diastereosseletividades das reações de acoplamento envolvendo as aliltricloroestananas (*R*)-**9** e (*R*)-**53** e diferentes metilcetonas e isatinas são baixos. Assim, concluiu-se que não há bons níveis de seletividade nas reações de adição de ambas as aliltricloroestanas a metilcetonas e a isatinas.

Uma possível razão para estes resultados, no caso das reações entre a aliltricloroestananas (*R*)-**9** e diferentes metilcetonas, pode ser atribuída à competição entre dois estados de transição onde em um a aliltricloroestananana encontra-se na forma tipo cadeira e no outro na forma de um bote torcido. Esses estados de transição apresentam energias similares, os quais levam a formação de uma mistura de diastereoisômeros. Já no caso das reações de acoplamento envolvendo as mesmas aliltricloroestananas e diferentes isatinas a justificativa também foi baseada em competições entre dois possíveis estados de transição pelo qual a reação passaria resultando também uma mistura de diastereoisômeros.

Já era esperado que as reações de acoplamentos envolvendo a aliltricloroestananana **53** apresentassem menores níveis de diastereosseletividades, devido ao fato desse composto promover uma indução

assimétrica 1,5. Essa baixa diastereosseletividade foi também justificada pela competição entre dois estados de transição, onde em ambos a aliltricloroestanana encontra-se na forma tipo cadeira. O ataque às diferentes faces dos compostos carbonílicos resultaria em diferentes produtos.

Já todas as reações de acoplamento, envolvendo a aliltricloroestanana (*S*)-**18**, apresentaram seletividades muito boas. Também foram propostos modelos de estados de transições que justificaram os resultados obtidos. Baseado em conhecimentos e resultados envolvendo reações de acoplamento entre a aliltricloroestanana (*S*)-**18** e aldeídos é esperado que nas reações envolvendo metilcetonas os produtos obtidos em maiores quantidades também apresentem estereoquímica 1,4-*syn*.

Devido a impossibilidade de se obter um sólido cristalino, que posteriormente seria analisado por difração de raio-X, não foi possível a confirmação da estereoquímica relativa dos produtos principais.

5. Parte Experimental

5.1. Reagente e solventes utilizados

As reações envolvendo condição anidra foram realizadas sob atmosfera de argônio, em balão previamente flambado, sendo que as condições diferentes a estas serão descritas nos respectivos procedimentos experimentais.

Tetracloroeto de estanho, diclorometano e benzeno foram tratados com hidreto de cálcio e destilados antes do uso, sob atmosfera inerte. Tetrahidrofurano (THF) foi tratado com sódio metálico e benzofenona e destilado imediatamente antes do uso. Todas as cetonas utilizadas foram destiladas imediatamente antes do uso. As isatinas sólidas foram lavadas com benzeno. Peneira molecular em pó 4 Å foi ativada a 160 °C sob vácuo de 0.5 mmHg durante 48 horas. Os demais reagentes foram utilizados sem tratamento prévio.

5.2 Métodos utilizados na purificação e identificação dos produtos

5.2.1. Métodos Cromatográficos

Para a purificação dos compostos, utilizou-se a cromatografia de adsorção (cromatografia *flash*) em coluna, tendo como fase estacionária sílica-gel Aldrich (230-400 mesh). Os eluentes utilizados como fase móvel, estão descritos em suas respectivas preparações. O acompanhamento das reações foi realizado por cromatografia em camada delgada utilizando placas obtidas a

partir de cromatofolhas de alumínio impregnadas com sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck).

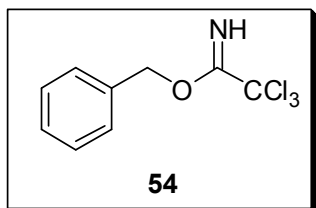
5.2.2. Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN-¹H) e de carbono (RMN-¹³C) foram obtidos nos aparelhos Bruker AC 300/P, Varian Gemini 300, Varian Inova 500, Bruker 250 e Bruker 300. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna o clorofórmio deuterado (7.26 ppm), o benzeno deuterado (7.16 ppm) e o tetrametilsilano (0 ppm) para o RMN-¹H e clorofórmio deuterado (77.0 ppm) e benzeno deuterado (128.0 ppm) para RMN-¹³C. A multiplicidade das bandas de absorção dos hidrogenios nos espectros de RMN-¹H foi indicada segundo a convenção: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), t (triplete), q (quarteto), dd (duplo dubleto), ddd (duplo duplo dubleto), dt (duplo triplete), td (triplete de dubletos), ddt (duplo duplo triplete), dq (duplo quarteto), qd (quarteto de dubletos), qt (quinteto), st (sexteto), sp (septeto), dsp (duplo septeto) e m (multiplete). Os dados espectrométricos referentes aos espectros de RMN-¹H estão organizados segundo a convenção: δ deslocamento químico (multiplicidade, constante de acoplamento em Hz, numero de hidrogênios), quando houver misturas de dois diastereoisômeros os sinais do composto principal serão indicados primeiro.

Os espectro na região do infravermelho foram obtidos em um aparelho Perkin-Elmer 1600 FTIR, com as frequências de absorção sendo expressas em cm⁻¹, utilizando-se pastilhas de KBr e janelas de NaCl.

5.3. Procedimentos Experimentais

Preparação do tricloroacetimidato de benzila (54)



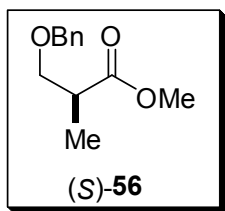
Em um balão de 50 mL foram adicionados 3,5 g (25,34 mmol) de álcool benzílico e 35 mL de CH_2Cl_2 . A solução resultante foi levada a -15°C (banho de etilenoglicol/ CO_2) e então, adicionados 35 mL de solução aquosa de KOH 50% e 0,015 g (quantidade catalítica) de hidrogenossulfato de *n*-tetrabutilamônio. Após 5 minutos, adicionou-se 3,1 mL (30,38 mmol) de tricloroacetonitrila gota a gota e a reação foi mantida nesta temperatura por 30 minutos. Em seguida, a reação foi levada à temperatura ambiente e mantida durante 30 minutos. As fases orgânica e aquosa foram separadas e a fase aquosa foi extraída com 2 x 35 mL de CH_2Cl_2 . A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , concentrada até um terço do volume inicial, filtrada em celite (2 cm) e concentrada novamente. O produto obtido apresentou alto grau de pureza após análise por cromatografia gasosa e/ou por RMN de ^1H não necessitando de purificação. A massa resultante foi de 7,0 g na forma de um óleo amarelado com rendimento de 98%.

R_f: 0,42 AcOEt/hexano 25%.

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 5.37 (s, 2H), 7.25-7.50 (m, 5H), 8.42 (sl, 1H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 70.7, 91.4, 127.7, 128.4, 128.6, 135.5, 162.7.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3340, 3090, 3066, 2949, 2885, 1666, 1586, 1498, 1455, 1379, 1291, 1212, 1073, 1029, 994, 907, 888, 827, 795, 736, 712, 648.

Preparação do (S)-3-(benziloxi)-2-metilpropionato de metila (S)-56

A uma solução do composto comercial (S)-3-hidroxi-2-metilpropionato de metila (**55**) (2,75 mL, 25,0 mmol) em 90 mL de diclorometano, sob agitação, foi adicionada, através de cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila **54** (6,9 g, 27,5 mmol) em cicloexano (180 mL). Em seguida, ácido trifílico (0,89 mL, 10 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 35 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio aquosa seguido de 35 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 50 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt/hexano 3%) resultando em 4,48 g de um óleo incolor em 87% de rendimento.

Rf: 0,26 AcOEt/hexano 5%; $[\alpha]_D^{22}$: +13.7 (*c* 1.90, CHCl₃);

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.81 (ddq, *J* = 7.3, 7.0, 5.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 5.9, 9.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 7.3 e 9.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 7.28-7.40 (m, 5H).

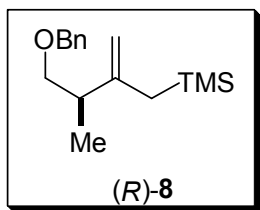
RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 14.6, 40.8, 52.3, 72.5, 73.6, 127.9, 128.0, 128.7, 138.6, 175.6.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 2950, 2856, 1740, 1496, 1454, 1433, 1364, 1250, 1200,

1172, 1098, 1028, 838, 738, 698.

Massa m/z: (EI, 70 eV): 179 (100%), 165 (14%), 91 (98%), 57 (35%).

Preparação do (R)-(4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)trimetilsilano (R)-8



Em um balão de três bocas, de 250 mL, foram adicionados 18,0 g (48,3 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi submetido a vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160 °C durante uma semana, adquirindo o aspecto de um pó cinza claro. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio, adicionou-se 78 mL de THF anidro com forte agitação, formando uma suspensão uniforme. A agitação foi mantida por 5 horas. Paralelamente, em outro balão de 3 bocas de 100 mL acoplado a condensador e um funil de adição adicionou-se 1,20 g (48,3 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 6,7 mL (48,3 mmol) de ClCH_2TMS em 25 mL de THF foi adicionada gota a gota ao magnésio através do funil de adição. Esta solução foi agitada durante aproximadamente 3 horas, até a completo consumo do magnésio. A suspensão de cloreto de cério (III) foi resfriada à temperatura de -78 °C e o reagente de *Grignard* obtido paralelamente foi adicionado gota a gota via cânula. A agitação foi mantida durante 2 horas nesta temperatura e, então, adicionou-se 2,75 g (13,22 mmol) do éster quiral (S)-56 dissolvido em 25 mL de THF, via cânula. Após uma hora a -78 °C a solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação até o consumo do material de partida, sendo acompanhado por TLC. Em seguida a solução foi resfriada à temperatura de 0 °C e encerrada a reação pela adição de 20 mL de

solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). Manteve-se a agitação durante os trinta minutos seguintes. Posteriormente, a solução foi levada à temperatura ambiente e extraída com 2 x de 50 mL de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução saturada de NaCl e 100 mL de solução saturada de NaHCO_3 , e então secas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador a temperatura ambiente e pressão reduzida. A segunda etapa da olefinação de Peterson foi conduzida com 426 mg de Resina Amberlyst® em 35 mL de hexano, sob forte agitação, por 30 minutos. O material foi filtrado e concentrado em rotaevaporador à temperatura ambiente. O produto bruto apresentou-se na forma de um óleo amarelo claro com grau de pureza satisfatório, observado através de cromatografia gasosa, para ser utilizado na próxima etapa. O rendimento obtido foi de 86% (2 etapas).

Rf: 0,38 AcOEt/hexano 5%; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +12.6 (*c* 1.3, CHCl_3);

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.03 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.52 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 8.3$, 6.8, 5.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 12.3$, 6.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, $J = 12.3$, 6.3 Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

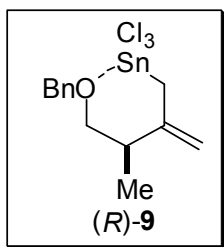
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): -1.3, 17.1, 26.6, 41.0, 72.9, 75.0, 106.5, 127.4, 127.5, 128.3, 138.7, 149.7.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3069, 3030, 2957, 2851, 1632, 1497, 1453, 1414, 1364, 1247, 1158, 1097, 1031, 952, 852, 735, 696, 634 cm^{-1} .

HRMS: Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2$: 156.1256, encontrado: 156.1227.

Cromatograma: [Corrida de 6 min.] TR (Tempo de Retenção): 1,635 min. Temperatura inicial de Injeção: 230 °C durante 0,67 min.; Rampas de 15 °C/min; Rampa 1 = 240 °C/ 2 min; Rampa 2 = 250 °C/ 2 min.

Preparação do (R)-(4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)tricloroestana (R)-9



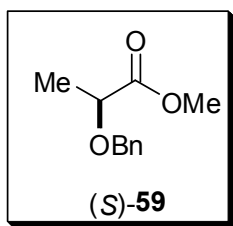
A uma solução de 50 mg (0,200 mmol) do alilsilano **8** em 2 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 24,6 µL (0,200 mmol) de SnCl₄. Esta condição foi utilizada no preparo *in situ* da aliltricloroestana **9**.

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.95 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.48 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 9.9, 4.4 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 5H). Obs: O sinal que aparece em δ 0.45 ppm corresponde ao TMSCl.

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 15.7, 39.9, 42.7, 73.0, 74.5, 114.6, 127.5, 128.3, 128.7, 138.7, 144.0. Obs: O sinal que aparece em δ 3.5 ppm corresponde ao TMSCl.

RMN de ¹¹⁹Sn (CDCl₃, 111,92 MHz, Referência interna: Me₄Sn = 0,0 ppm, -60 °C), δ (ppm): -186.9 (tt, ²*J*_{Sn-H} = 136 Hz, ⁴*J*_{Sn-H} = 78 Hz).

Preparação do (S)-2-benziloxipropionato de metila (S)-59



A uma solução de 1,1 g (10,5 mmol) do composto comercial (S)-lactato de metila (S)-**58** em 38 mL de diclorometano sob agitação, foi adicionada, através de cânula, uma solução de 82,96 g (11,7 mmol) de tricloroacetimidato de benzila (**54**) em ciclohexano (76 mL). Em seguida, ácido trifílico 0,36 mL (4,2 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu

sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 10 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 20 mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 seguido de 20 mL de solução aquosa saturada de NaCl . As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* resultando em 1,67 g de um óleo incolor em 93% de rendimento.

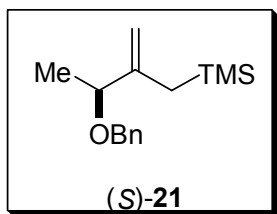
R_f: 0,23 AcOEt/hexano 5%; $[\alpha]_D^{22}$: -89,3 (*c* 0.35, CHCl_3);

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.09 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.28-7.42 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 19.3, 52.5, 72.5, 74.5, 127.3, 128.4, 128.8, 137.9, 174.0.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3032, 2953, 2881, 1732, 1603, 1519, 1454, 1267, 1201, 1072.

Preparação do (*S*)-(3-(benziloxi)-2-metilenobutil)trimetilsilano (*S*)-21



Para se obter este alilsilano quiral utilizou-se procedimento análogo ao anterior, utilizando-se o (*S*)-2-benziloxipropionato de metila (*S*)-59 (1,65 g, 8,50

mmol) como material de partida. A segunda etapa, da eliminação do grupo TMS, procedeu-se na temperatura de -15°C . O material obtido foi um óleo incolor, correspondente a um rendimento de 55%, referente a duas etapas.

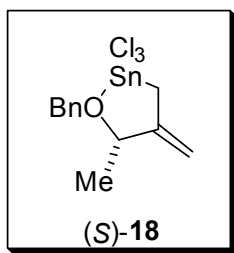
Rf: 0,34 AcOEt/hexano 5%; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: +12.6 (c 1.3, CHCl_3);

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 0.08 (s, 9H), 1.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.84 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): -0.8 , 20.6, 21.1, 70.0, 78.8, 108.7, 127.2, 127.5, 128.2, 138.8, 147.6.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3068, 3023, 2951, 1720, 1603, 1495, 1454, 1248, 1093.

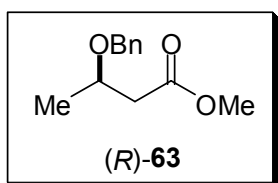
Preparação do (S)-(3-(benziloxi)-2-metilenobutil)tricloroestana (S)-18



A uma solução de 50 mg (0,200 mmol) do alilsilano (S)-21 em 2 mL de CH_2Cl_2 , a -78°C , sob atmosfera de argônio, foram adicionados 24,6 μL (0,200 mmol) de SnCl_4 .

RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, -60°C) δ (ppm): 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.91 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.10 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H). Obs: O sinal que aparece em δ 0.45 ppm corresponde ao TMSiCl.

RMN de ^{119}Sn (CDCl_3 , 112 MHz, Referência interna: $\text{Me}_4\text{Sn} = 0,0$ ppm, -60°C), δ (ppm): -168.9 .

Preparação do (R)-3-(benziloxi)butanoato de metila (R)-63

A uma solução do composto comercial (R) 3-hidroxibutanoato de metila (**62**) (2,75 mL, 25,0 mmol) em 90 mL de diclorometano, sob agitação, foi adicionada, através de cânula, uma solução de tricloroacetimidato de benzila **54** (6,9 g, 27,5 mmol) em cicloexano (180 mL). Em seguida, ácido triflico (0,89 mL, 10 mmol) foi adicionado gota a gota, formando um precipitado branco. A reação permaneceu sob agitação por 16 horas à temperatura ambiente. Após este período, o sólido foi decantado e o sobrenadante transferido para um funil de separação. O sólido branco cristalino foi lavado com hexano (2 x 25 mL) e a fase orgânica foi reunida ao sobrenadante. O extrato orgânico foi então lavado com 35 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio aquosa seguido de 35 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em um rotaevaporador sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O resíduo foi lavado com hexano (2 x 50 mL) e concentrado novamente. O produto foi purificado por cromatografia *flash* (AcOEt/hexano 3%) resultando em 4,48 g de um óleo incolor em 85% de rendimento.

R_f: 0,32 AcOEt/hexano 10%

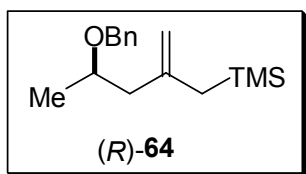
RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 2.39 (dd, *J* = 5.7, 15.0 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 5.7, 15.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.00-7.26 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 19.8, 41.8, 51.5, 70.8, 71.8, 127.5, 127.6, 128.3, 138.4, 171.9.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3649, 3360, 3067, 3025, 2976, 1954, 1736, 1603, 1454,

1434, 1304, 1198, 1088, 837, 737.

Preparação do (R)-(4-(benziloxi)-2-metilenopentil)trimetilsilano (R)-64



Em um balão de três bocas, de 250 mL, foram adicionados 18,0 g (48,3 mmol) de $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ que foi submetido a vácuo (3 mmHg), com agitação à temperatura de 160 °C durante uma semana, adquirindo o aspecto de um pó cinza claro. Este balão foi resfriado à temperatura ambiente e, sob fluxo de argônio, adicionou-se 78 mL de THF anidro com forte agitação, formando uma suspensão uniforme. A agitação foi mantida por 5 horas. Paralelamente, em outro balão de 3 bocas de 100 mL acoplado a condensador e um funil de adição adicionou-se 1,20 g (48,3 mmol) de magnésio metálico e todo o sistema foi flambado sob fluxo de argônio. Uma solução de 6,7 mL (48,3 mmol) de ClCH_2TMS em 25 mL de THF foi adicionada gota a gota ao magnésio através do funil de adição. Esta solução foi agitada durante aproximadamente 3 horas, até a completo consumo do magnésio. A suspensão de cloreto de cério (III) foi resfriada à temperatura de -78 °C e o reagente de *Grignard* obtido paralelamente foi adicionado gota a gota via cânula. A agitação foi mantida durante 2 horas nesta temperatura e, então, adicionou-se 2,75 g (13,22 mmol) do éster quiral (S)-63 dissolvido em 25 mL de THF, via cânula. Após uma hora a -78°C a solução resultante foi levada à temperatura ambiente e mantida sob agitação até o consumo do material de partida, sendo acompanhado por TLC. Em seguida a solução foi resfriada à temperatura de 0 °C e encerrada a reação pela adição de 20 mL de solução saturada de cloreto de amônio (NH_4Cl). Manteve-se a agitação durante os trinta minutos seguintes. Posteriormente, a

solução foi levada à temperatura ambiente e extraída com 2 x de 50 mL de éter etílico. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 100 mL de solução saturada de NaCl e 100 mL de solução saturada de NaHCO₃, e então secas com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi evaporado em rotaevaporador a temperatura ambiente e pressão reduzida. A segunda etapa da olefinação de Peterson foi conduzida com 426 mg de Resina Amberlyst ® em 35 mL de hexano, sob forte agitação, por 30 minutos. O material foi filtrado e concentrado em rotaevaporador à temperatura ambiente. O produto bruto apresentou-se na forma de um óleo amarelo claro com grau de pureza satisfatório, observado através de cromatografia gasosa, para ser utilizado na próxima etapa. O rendimento obtido foi de 88% (2 etapas).

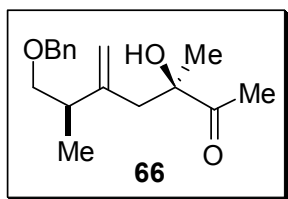
R_f: 0,58 AcOEt/hexano 10%

RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 0.03 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.96 (dd, *J* = 6.1, 13.5 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 6.1, 13.5 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): -0.19, 19.4, 26.4, 45.2, 70.1, 73.6, 109.3, 127.1, 127.3, 128.0, 138.8, 144.3.

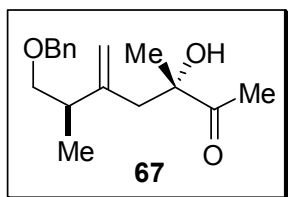
IV (filme) ν (cm⁻¹): 3068, 3030, 2957, 2851, 1632, 1497, 1453, 1414, 1364, 1247, 1158, 1097, 1031, 952, 852, 735, 696, 634 cm⁻¹.

Preparação da (3*R*,6*R*)-7-(benziloxi)-3-hidroxi-3,6-dimetil-5-metilenoheptan-2-ona (66) e da (3*S*,6*R*)-7-(benziloxi)-3-hidroxi-3,6-dimethyl-5-metilenoheptan-2-ona (67)



Condição 1:

A um balão de 25 mL contendo 75 mg do alilsilano (*R*)-8 (0,286 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 30 minutos nessa temperatura.



Após este período foi adicionado 30 mg (0,315 mmol) do

composto **65** dissolvido em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10%) como eluente. Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 70 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 90% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 56:44.

Condição 2:

A um balão de 25 mL contendo 0,0271g (0,286 mmol) do composto **65** em 4 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados de 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Após 5 minutos foram adicionados 75 mg do alilsilano (*R*)-8 (0,286 mmol) dissolvidos em 4 mL de

CH₂Cl₂. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de uma mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 62% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 42:58.

Condição 3:

A um balão de 25 mL contendo 75 mg do alilsilano (*R*)-**8** (0,286 mmol), 5 mL de CH₂Cl₂ e 30 mg (0,315 mmol) do composto **65**, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de uma mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 73% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 54:46.

Condição 4:

A um balão de 25 mL contendo 30 mg (0,315 mmol) do composto **65** em 4 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, foram adicionados 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Num segundo balão contendo 75 mg do alilsilano (*R*)-**8** (0,286 mmol) em 4 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, também foram adicionados 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Após 30 minutos, o conteúdo do primeiro balão foi adicionado ao segundo via cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases

foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de uma mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 92% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 54:46.

R_f: 0,15 AcOEt/hexano 10%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.43 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 8,7, 7,7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.5, 24.6, 26.0, 39.4, 44.9, 73.0, 75.1, 79.4, 113.4, 127.7, 128.3, 138.0, 148.0, 213.3.

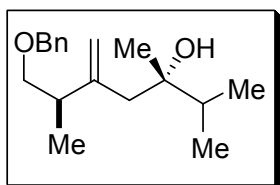
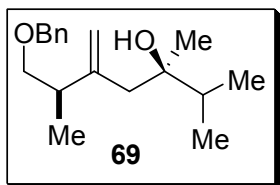
Sinais do segundo diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.03 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.37 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2.58 (m, 1H), 3.30 (dd, $J = 9,6, 6,7$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 9,6, 7,7$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.6, 24.8, 26.0, 39.8, 45.0, 73.1, 75.2, 79.8, 113.3, 127.6, 128.3, 138.0, 147.8, 213.2.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3448, 3055, 2974, 2934, 2874, 1709, 1637, 1454, 1360, 1265, 1093.

Preparação do (3*R*,6*R*)-7-(benziloxi)-2,3,6-trimetil-5-metilenoheptan-3-ol e do (3*S*,6*R*)-7-(benziloxi)-2,3,6-trimetil-5-metilenoheptan-3-ol (69**)**



Para a obtenção dos compostos **69**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **66** e **67**. Utilizou-se como material de partida 27,2 mg (0,315 mmol) da 3-metil-2-butanona (**68**). O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na

forma de um óleo incolor. Foi possível a separação dos diastereoisômeros. Foi obtida uma mistura correspondendo a 55% de rendimento; com uma diastereosseletividade de 62:38.

Composto principal:

R_f: 0,31 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.76 (m, 1H), 1.76 (sl, 1H), 2.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.40 (dd, *J* = 8.4, 5.7 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 8.4, 7.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.01(s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 17.5, 17.9, 18.5, 23.2, 38.4, 40.2, 45.8, 73.3, 74.7, 76.1, 112.9, 127.7, 127.7, 128.3, 137.9, 150.3.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3454, 3053, 2962, 2931, 2876, 1724, 1454, 1276.

Composto secundário:

R_f: 0,27 AcOEt/hexano 10%;

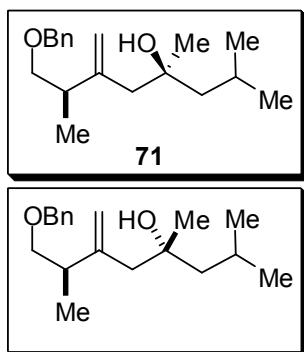
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 2.18 (d, *J* =

12.0 Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 7.25-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.4, 17.6, 18.3, 23.0, 38.2, 40.1, 45.7, 73.2, 74.5, 75.9, 112.7, 127.5, 127.6, 128.2, 137.9, 150.2.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3445, 3063, 2972, 2934, 2870, 1714, 1454, 1364, 1267, 1093, 1028.

Preparação do (4*S*,7*R*)-8-(benziloxi)-2,4,7-trimetil-6-metilenooctan-4-ol e do (4*R*,7*R*)-8-(benziloxi)-2,4,7-trimetil-6-metileneoctan-4-ol (**71**)



Para a obtenção da mistura dos compostos **71**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **66** e **67**. Utilizou-se como material de partida 31,6 mg (0,315 mmol) da isobutilmetilcetona (**70**). O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (5%) como

eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo incolor. Foi obtido uma mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 50% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 68:32.

R_f: 0,26 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.96 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.83 (m, 1H), 2.16 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.36 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 9.1, 6.3$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.92 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.2, 24.2, 24.7, 25.1, 26.8, 40.1, 49.7, 51.6, 73.0, 73.2, 75.8, 112.8, 127.7, 128.3, 136.5, 150.1.

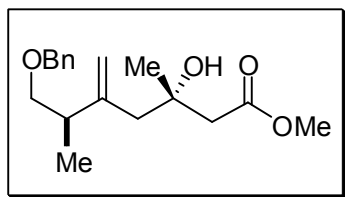
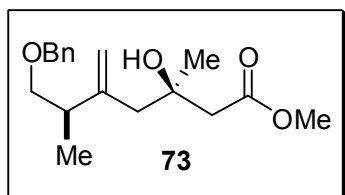
Sinais aparentes do diastereoisômero secundário:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 25.0, 40.1, 49.8.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3395, 3065, 2961, 2486, 2307, 1718, 1452, 1267, 1113, 845, 739.

Preparação do (3*R*,6*R*)-metil 7-(benziloxi)-3-hidroxi-3,6-dimetil-5-metilenoheptanoato e do (3*S*,6*R*)-metil 7-(benziloxi)-3-hidroxi-3,6-dimetil-5-metilenoheptanoato (73**)**



Para a obtenção dos compostos **73**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **66** e **67**. Utilizou-se como material de partida 36,6 mg (0,315 mmol) de acetato de metila (**72**). O material obtido foi purificado por cromatografia em coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (15%) como eluente. Após a

purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo. Foi obtido uma mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 28% de rendimento, com uma diastereosseletividade de 52:48.

R_f: 0,16 AcOEt/hexano 10%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.62 (sl, 1H), 2.36 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.41 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.42 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.37 (dd, $J = 9.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 9.2, 7.7$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.9, 27.4, 39.5, 44.7, 48.3, 51.5, 73.0, 75.5, 77.2, 113.6, 127.7, 128.3, 129.0, 129.5, 149.2, 173.1.

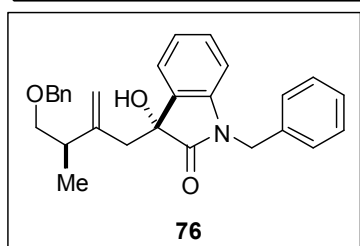
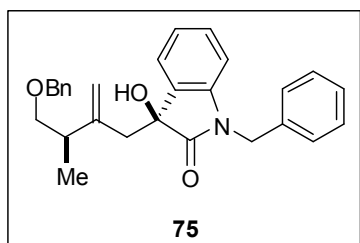
Sinais do segundo diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.06 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.62 (sl, 1H), 2.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.63 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 9.0, 6.2$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 7.10-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 17.8, 27.2, 39.6, 45.2, 48.2, 51.6, 73.0, 75.4, 77.2, 113.6, 127.5, 128.3, 129.0, 129.7, 149.0, 173.1.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3441, 3063, 2969, 2930, 2854, 1722, 1454, 1375, 1273, 1198, 1113.

Preparação do (*S*)-1-benzil-3-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-3-hidroxiindolin-2-ona (75**) e do (*R*)-1-benzil-3-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-3-hidroxiindolin-2-ona (**76**)**



Para a obtenção dos compostos **75** e **76**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **66** e **67**. Utilizou-se como material de partida 70,3 mg (0,315 mmol) da isatina **74**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de

um óleo amarelo viscoso. Foi obtido 110,0 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 85% de rendimento.

R_f: 0,33 AcOEt/hexano 30%;

Sinais do diastereoisômero principal:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.79 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.28 (m, 3H), 2.62 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 14.6, 6.3 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.65-7.40 (m, 12H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 16.7, 39.8, 43.8, 45.0, 73.0, 75.0, 77.2, 109.4, 114.9, 122.8, 124.6, 127.3, 127.5, 127.7, 128.7, 129.3, 129.7, 130.1, 135.5, 138.3, 142.6, 146.0, 177.9.

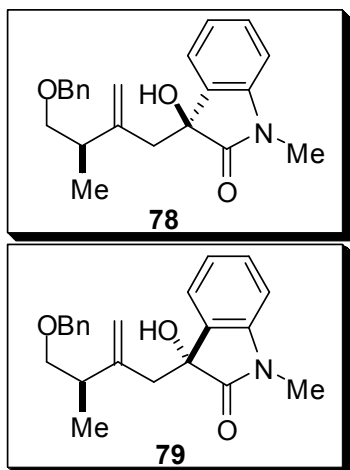
Sinais do diastereoisômero secundário:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.45 (m, 3H), 2.45 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.8$, 5.4 Hz, 1H), 3.36 (dd, $J = 13.8$, 6.1 Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.65-7.40 (m, 12 H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.0, 39.4, 43.8, 44.8, 73.1, 75.6, 77.2, 109.3, 114.7, 122.6, 124.7, 127.5, 127.6, 128.3, 128.8, 128.7, 129.6, 130.1, 135.5, 138.3, 142.4, 145.6, 177.6.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3387, 3032, 2926, 2856, 1703, 1616, 1468, 1367, 1171, 1078, 1001.

Preparação do (*S*)-3-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (78) e do (*R*)-3-((*R*)-4-(benziloxi)-3-metil-2-metilenobutil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (79)



Para a obtenção dos compostos **78** e **79**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **66** e **67**. Utilizou-se como material de partida 50,7 mg (0,315 mmol) da isatina **77**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um

óleo amarelo viscoso. Foi obtido uma mistura de diastereoisômeros,

correspondendo a 82% de rendimento.

Rf: 0,18 AcOEt/hexano 30%;

Sinais do diastereoisômero principal:

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 1.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.45 (d, $J = 15.0$, Hz, 1H), 2.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 3.00 (dd, $J = 12.0$, 6.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 12.0$, 6.9 Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.5$, Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.85-7.45 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 17.9, 25.5, 39.7, 45.4, 72.9, 75.1, 76.9, 108.2, 113.9, 122.5, 124.9, 129.2, 130.9, 139.2, 143.9, 146.6, 178.2.

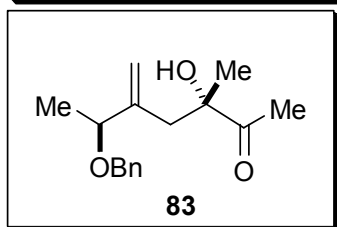
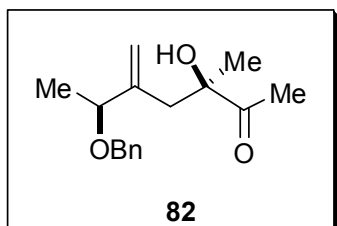
Sinais do diastereoisômero secundário:

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.46 (d, $J = 15.1$, Hz, 1H), 2.49 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 12.0$, 6.9 Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 12.0$, 6.9 Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 2.38 (d, $J = 13.7$, Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 7.9$ Hz, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.85-7.45 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 17.1, 25.5, 40.2, 45.7, 73.1, 75.7, 77.1, 108.2, 113.9, 122.6, 124.9, 129.2, 130.7, 139.2, 143.9, 146.6, 178.3.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3377, 3055, 2972, 2932, 2305, 1707, 1616, 1472, 1375, 1265, 1130, 1094, 908, 743.

Preparação do (3*R*,6*S*)-6-(benziloxi)-3-hidroxi-3-metil-5-metilenheptan-2-ona (82) e do (3*S*,6*S*)-6-(benziloxi)-3-hidroxi-3-metil-5-metilenheptan-2-ona (83)



A um balão de 25 mL contendo 71 mg do alilsilano (*S*)-**21** (0,286 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados de 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 30 minutos nessa temperatura. Após este período foi adicionado 30 mg (0,315 mmol) do composto **65** dissolvido em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10%) como eluente. Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor, obtendo-se 70 mg da mistura de diastereoisômeros, correspondendo a 70% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 86:14.

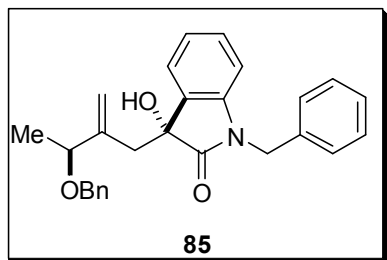
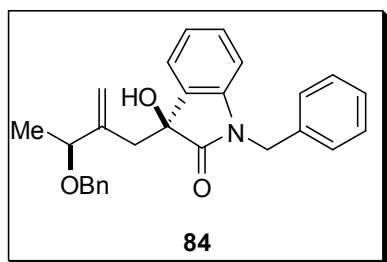
R_f: 0,16 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 7.25-7.40 (s, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.6, 23.5, 24.9, 39.4, 69.1, 77.4, 77.9, 115.5, 126.7, 127.4, 136.9, 143.5, 212.2.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3388, 3031, 2978, 2931, 2870 1709, 1454, 1354, 1157, 1101, 908.

Preparação do (S)-1-benzil-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxiindolin-2-ona (84) e do (R)-1-benzil-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxiindolin-2-ona (85)



Para a obtenção dos compostos **84** e **85**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **82** e **83**. Utilizou-se como material de partida 70,3 mg (0,315 mmol) da isatina **74**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido com 71% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 90:10.

R_f: 0,30 AcOEt/hexano 30%;

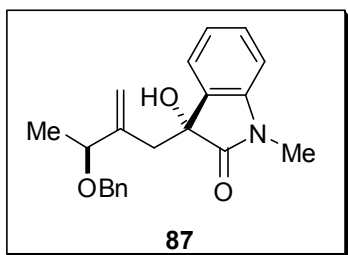
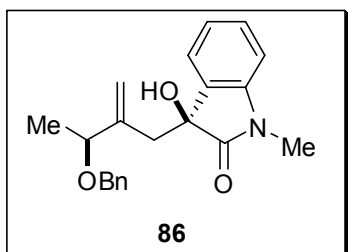
RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 1.24 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 2.34 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3.90 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.2, 40.1, 43.8, 70.2, 75.5, 78.2,

109.3, 118.3, 122.5, 125.0, 127.3, 127.6, 127.8, 128.5, 128.8, 129.3, 130.4, 135.6, 137.7, 142.3, 143.0, 177.9.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3370, 3055, 2929, 2985, 1722, 1616, 1470, 1265, 750.

Preparação do (*S*)-3-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (86**) e do (*R*)-3-((*S*)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (**87**)**



Para a obtenção dos compostos **86** e **87**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **84** e **85**. Utilizou-se como material de partida 50,7 mg (0,315 mmol) da isatina **77**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido com 70%

de rendimento e com uma diastereosseletividade de 90:10.

R_f: 0,17 AcOEt/hexano 30%;

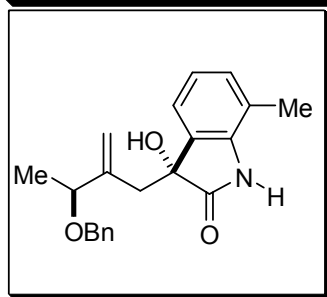
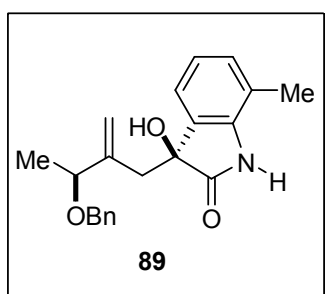
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2.36 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.90 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.5, 26.0, 39.9, 69.9, 75.6, 77.9, 108.1, 116.9, 122.5, 124.7, 127.5, 128.2, 129.2, 130.1, 137.8, 143.0, 177.9.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3377, 3055, 2972, 2932, 2305, 1707, 1616, 1472, 1375,

1265, 1130, 1094, 908, 743.

Preparação do (S)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxi-7-metilindolin-2-ona e do (R)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-3-hidroxi-7-metilindolin-2-ona e do (89)



Para a obtenção dos compostos **89**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **84** e **85**. Utilizou-se como material de partida 50,8 mg (0,315 mmol) da isatina **88**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido em 60% de rendimento e com uma diastereosseletividade de >90:10.

R_f: 0,12 AcOEt/hexano 30%;

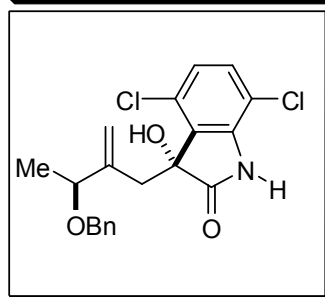
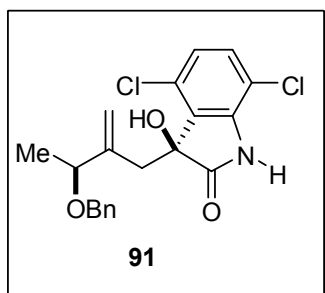
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.00 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 6.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 8.89 (s, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.4, 22.6, 39.9, 70.1, 76.4, 78.3, 117.8, 119.5, 122.5, 127.7, 128.4, 130.3, 130.6, 137.4, 138.8, 142.9, 180.7.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3264, 3055, 2984, 2920, 2871, 1720, 1630, 1454, 1265,

1099, 910, 741.

Preparação do (S)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-4,7-dicloro-3-hidroxiindolin-2-ona e do (R)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-4,7-dicloro-3-hidroxiindolin-2-ona (91)



Para a obtenção dos compostos **91**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **84** e **85**. Utilizou-se como material de partida 68,10 mg (0,315 mmol) da isatina **90**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi em 62% de rendimento e com uma diastereosseletividade de >90:10.

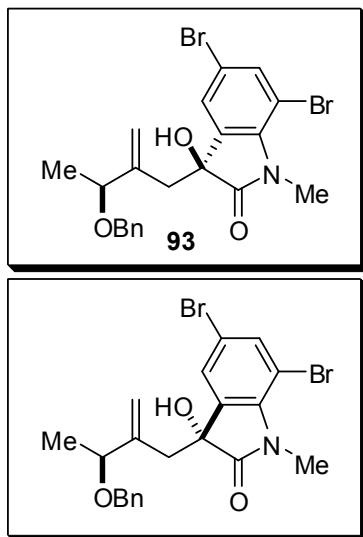
R_f: 0,20 AcOEt/hexano 30%;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.24 (d, *J* = 7,5 Hz, 3H), 2.82 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 3.84 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.20-7.36 (m, 5H). 8.24 (s, 1 H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.8, 38.6, 70.1, 77.1, 78.5, 114.0, 115.5, 124.8, 127.5, 128.0, 128.3, 130.1, 130.4, 138.1, 139.6, 142.9, 177.9.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3248, 3088, 2980, 2933, 1732, 1616, 1470, 1265, 1159, 1097, 910, 741.

Preparação do (S)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-5,7-dibromo-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona e do (R)-3-((S)-3-(benziloxi)-2-metilenobutil)-5,7-dibromo-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (93)



Para a obtenção dos compostos **93**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **84** e **85**. Utilizou-se como material de partida 60,5 mg (0,315 mmol) da isatina **92**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido em

61% de rendimento e com uma diastereosseletividade de >90:10.

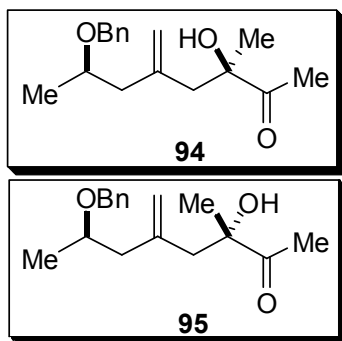
R_f: 0,38 AcOEt/hexano 30%;

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.37 (d, *J* = 7,3 Hz, 3H), 2.25 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 4.10 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5 H), 7.54 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.9, 38.1, 70.0, 77.3, 79.0, 113.9, 115.1, 124.0, 127.4, 127.7, 128.0, 131.8, 132.9, 137.2, 139.5, 142.3, 178.1.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3396, 3018, 2930, 1728, 1458, 1215, 1111, 756.

Preparação do (3*R*,7*R*)-7-(benziloxi)-3-hidroxi-3-metil-5-metilenoctan-2-ona (94) e do (3*S*,7*R*)-7-(benziloxi)-3-hidroxi-3-metil-5-metilenoctan-2-ona (95)



A um balão de 25 mL contendo 75 mg do alilsilano (*R*)-**64** (0,286 mmol) em 5 mL de CH₂Cl₂, a -78 °C, sob atmosfera de argônio e agitação magnética, foram adicionados de 35 µL de SnCl₄ (0,286 mmol). Manteve-se a agitação magnética por 30 minutos nessa temperatura. Após este período foi adicionado 30 mg (0,315 mmol) do composto **65** dissolvido em 2 mL de CH₂Cl₂, por meio de cânula. A reação foi encerrada 1 hora depois com a adição de 0,05 mL de Et₃N, seguido de 7 mL de solução aquosa saturada de NaCl₄. As fases foram separadas, a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de magnésio anidro, filtradas, e concentradas em rotaevaporador a pressão reduzida. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (10%) como eluente. Após a purificação, o produto apresentou-se na forma de um óleo incolor correspondendo a 80% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 62:38.

R_f: 0,12 AcOEt/hexano 10%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.12 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.16 (dd, *J* = 9.0, 7.9 Hz, 1H), 2.21 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.3, 24.3, 25.5, 43.7, 44.9, 70.3, 74.1, 79.3, 116.5, 126.0, 127.7, 128.3, 138.5, 212.7.

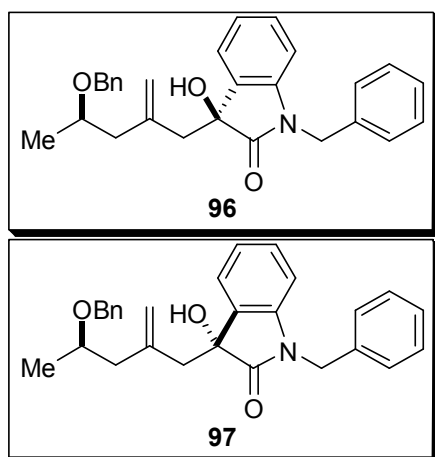
Sinais do segundo diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (dd, $J = 9.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.65 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 7.00-7.40 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.5, 24.4, 25.5, 43.9, 45.1, 70.4, 74.2, 79.4, 116.6, 126.4, 127.8, 128.4, 138.6, 212.8.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3462, 3065, 2974, 2930, 2309, 1956, 1709, 1645, 1454, 1375, 1267, 1111, 906, 737.

Preparação do (*S*)-1-benzil-3-((*R*)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxiindolin-2-ona (96**) e do (*R*)-1-benzil-3-((*R*)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxiindolin-2-ona (**97**)**



Para a obtenção dos compostos **96** e **97**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **94** e **95**. Utilizou-se como material de partida 70,3 mg (0,315 mmol) da isatina **74**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material

apresentou-se na forma de um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido com

89% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 55:45.

R_f: 0,25 AcOEt/hexano 30%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.05 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2.06 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83-7.48 (m, 13H).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 20.1, 44.1, 44.8, 45.1, 70.9, 74.8, 77.4, 109.8, 118.2, 123.1, 125.4, 127.8, 128.2, 128.9, 129.2, 129.6, 131.3, 136.6, 139.8, 141.2, 141.6, 179.1.

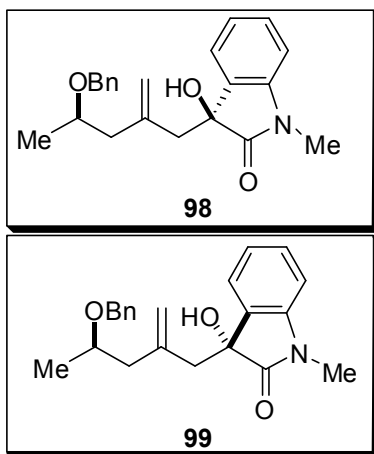
Sinais do segundo diastereoisômero:

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.07 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2.16 (dd, *J* = 15.0, 6.9 Hz, 1H), 2.47 (dd, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.83-7.48 (m, 13H).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 19.7, 44.1, 44.6, 45.3, 70.8, 74.2, 77.3, 109.8, 118.5, 123.0, 124.5, 127.8, 128.2, 128.8, 129.0, 129.6, 131.2, 136.5, 140.1, 141.4, 143.5, 179.2.

IV (filme) ν (cm⁻¹): 3383, 3057, 2928, 2876, 2305, 1952, 705, 1616, 1468, 1373, 1265, 1171, 1080, 910, 744. 136.5, 140.0, 141.4, 143.5, 179.1.

Preparação do (S)-3-((R)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (98) e do (R)-3-((R)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxi-1-metilindolin-2-ona (99)



Para a obtenção dos compostos **98** e **99**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **94** e **95**. Utilizou-se como material de partida 50,7 mg (0,315 mmol) da isatina **77**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de

um óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido com 81% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 62:38.

R_f: 0,18 AcOEt/hexano 30%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 1.01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1.98 (dd, *J* = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 13.9, 6.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.20 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7.02-7.40 (m, 7H).

RMN de ¹³C (75 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 19.7, 25.5, 44.3, 44.9, 70.5, 74.3, 77.0, 108.2, 117.2, 122.6, 124.9, 128.5, 129.3, 139.5, 141.5, 143.9, 178.5.

Sinais do segundo diastereoisômero:

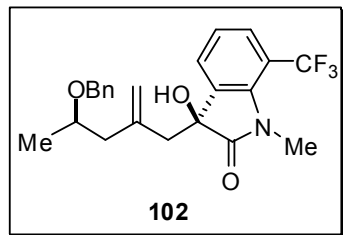
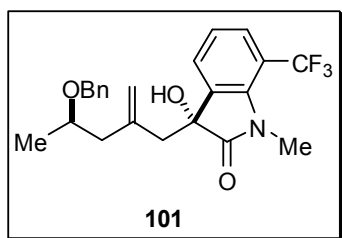
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.01 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2.09 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 13.9, 5.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.84 (d, *J* =

13.2 Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 6.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H),), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.02-7.40 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 19.4, 25.5, 44.2, 44.7, 70.4, 73.8, 77.0, 108.2, 117.6, 122.6, 124.9, 128.5, 128.7, 139.7, 141.0, 143.9, 178.5.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3377, 3055, 2972, 2932, 2305, 1707, 1616, 1472, 1375, 1265, 1130, 1094, 908, 743.

Preparação do (*R*)-3-((*R*)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxi-1-metil-7-(trifluormetil)indolin-2-ona (101**) e do (*S*)-3-((*R*)-4-(benziloxi)-2-metilenopentil)-3-hidroxi-1-metil-7-(trifluormetil)indolin-2-ona (**102**)**



Para a obtenção dos compostos **101** e **102**, utilizou-se um procedimento análogo ao usado para a síntese dos álcoois homoalílicos **94** e **95**. Utilizou-se como material de partida 72,2 mg (0,315 mmol) da isatina **100**. O material obtido foi purificado por cromatografia de coluna flash utilizando AcOEt/Hexano (20%) como eluente. Após a purificação, o material apresentou-se na forma de um

óleo amarelo viscoso. O produto foi obtido com 70% de rendimento e com uma diastereosseletividade de 60:40.

R_f: 0,30 AcOEt/hexano 30%;

Sinais do primeiro diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.92 (dd, $J = 14.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.22 (dd, $J = 14.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.60 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H),

2.80 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.00-7.50 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 19.4, 28.6, 43.9, 44.6, 70.5, 74.0, 74.5, 118.0, 122.1, 127.2, 127.7, 128.0, 128.1, 128.8, 132.6, 138.2, 140.0, 179.5.

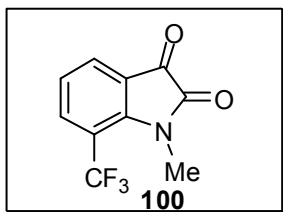
Sinais do segundo diastereoisômero:

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 0.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 2.05 (dd, $J = 14.6$, 6.0 Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 14.6$, 6.0 Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.44 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.00-7.50 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 18.9, 28.8, 43.6, 44.8, 70.5, 74.0, 74.7, 118.5, 122.0, 127.3, 127.8, 128.0, 128.4, 129.0, 132.6, 138.3, 140.4, 179.5.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3393, 3059, 2972, 2924, 2871, 2307, 1718, 1601, 1460, 1340, 1265, 1124, 910, 739.

Preparação da 1-metil-7-(trifluorometil)indolina-2,3-diona (100)



Em um balão, acoplado a um condensador sob atmosfera inerte, contendo 107,0 mg (0,500 mmol) da isatina **103** foram adicionados 1,5 mL de DMF e 70,3 mg (1,670 mmol) de CaH_2 . O sistema permaneceu em agitação à temperatura entre 40–50 °C por aproximadamente 25 minutos. Em seguida adicionou-se 354,9 mg (2,5 mmol) de MeI e o sistema reacional permaneceu sob aquecimento brando até o consumo total do material de partida. A reação

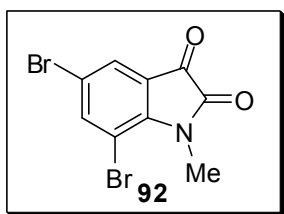
foi encerrada pela adição de solução 0,2 M de HCl e solução aquosa de NaCl. O material orgânico foi extraído com acetato de etila e lavado com 25 mL de solução aquosa de NaCl. O material foi purificado por cromatografia *flash*.

R_f: 0,15 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 3.48 (q, J_{H-F} = 2.2 Hz, 3H), 7.24 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.3 Hz, J = 1.0 Hz, 1H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 29.2 (q, $^5J_{C-F}$ 6.3 Hz), 114.2 (d, $^2J_{C-F}$ = 28.4 Hz), 119.2, 122.0 (q, $^1J_{C-F}$ = 264.7 Hz), 123.1, 128.5, 127.5, 135.4 (d, $^3J_{C-F}$ = 6.2 Hz), 143.2, 158.8, 181.2.

Preparação da 5,7-dibromo-1-metilindolina-2,3-diona (92)



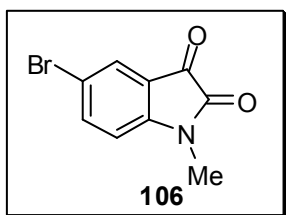
Em um balão, acoplado a um condensador sob atmosfera inerte, contendo 79,5 mg (0,260 mmol) da isatina **104** foram adicionados 1,0 mL de DMF e 36,6 mg (0,870 mmol) de CaH₂. O sistema permaneceu em agitação à temperatura entre 40–50 °C por aproximadamente 25 minutos. Em seguida adicionou-se 185,2 mg (1,3 mmol) de MeI e o sistema reacional permaneceu sob aquecimento brando até o consumo total do material de partida. A reação foi encerrada pela adição de solução 0,2 M de HCl e solução aquosa de NaCl. O material orgânico foi extraído com acetato de etila e lavado com 25 mL de solução aquosa de NaCl. O material foi purificado por cromatografia *flash*.

R_f: 0,24 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 3.61 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.85

(s,1H).

Preparação da 5,7-dibromo-1-metilindolina-2,3-diona (106)

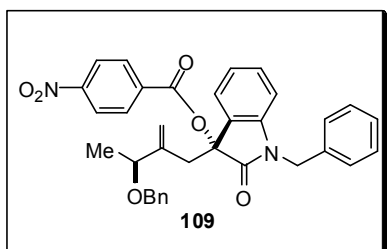
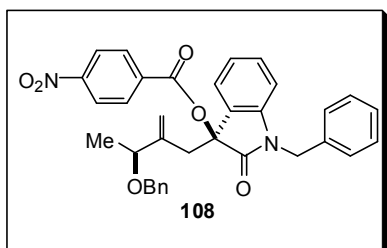


Em um balão, acoplado a um condensador sob atmosfera inerte, contendo 79,5 mg (0,260 mmol) da isatina **105** foram adicionados 1,0 mL de DMF e 36,6 mg (0,870 mmol) de CaH_2 . O sistema permaneceu em agitação à temperatura entre 40–50 °C por aproximadamente 25 minutos. Em seguida adicionou-se 185,2 mg (1,3 mmol) de MeI e o sistema reacional permaneceu sob aquecimento brando até o consumo total do material de partida. A reação foi encerrada pela adição de solução 0,2 M de HCl e solução aquosa de NaCl. O material orgânico foi extraído com acetato de etila e lavado com 25 mL de solução aquosa de NaCl. O material foi purificado por cromatografia *flash*.

R_f: 0,20 AcOEt/hexano 10%;

RMN de ^1H (300 MHz, C_6D_6) δ (ppm): 3.23 (s, 3H), 6.80 (dd, $J = 5.9$ Hz, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H).

Preparação do (S)-1-benzyl-3-((S)-3-(benzioxi)-2-metilenobutil)-2-oxoindolin-3-il 4-nitrobenzoato (108) e do (R)-1-benzyl-3-((S)-3-(benzioxi)-2-metilenobutil)-2-oxoindolin-3-il 4-nitrobenzoato (109)



Em um balão contendo 38,3 mg (0,093 mmol) da mistura dos compostos **85** e **86** (90:10) em 0,5 mL de CH₂Cl₂, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 46,0 µL (0,3317 mmol) de NEt₃ e 2,0 mg (0,015 mmol) de DMAP. O meio reacional foi levado à temperatura de 0 °C, onde então adicionou-se 40,0 mg (0,220 mmol) de cloreto de 4-nitrobenzoila. A mistura permaneceu em

agitação à t.a. por 10 horas. A reação foi finalizada com a adição de solução aquosa de NH₄Cl. O material orgânico foi extraído com (2 X 1,5 mL) de CH₂Cl₂. A fase orgânica foi lavada com (1,3 mL) de solução aquosa de NaCl e seca com MgSO₄. O material foi purificado por cromatografia *flash*. Foi obtido um óleo viscoso em 84 % de rendimento.

R_f: 0,37 AcOEt/hexano 30%;

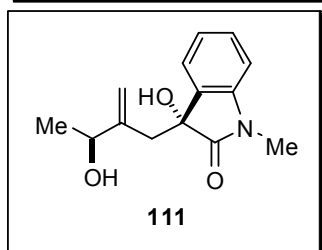
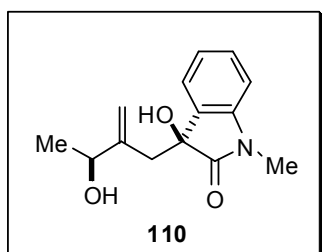
RMN de ¹H (300 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 1.14 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.70 (q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15-7.45 (m, 12H), 8.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 19.1, 40.0, 43.5, 70.0, 75.9, 91.9, 109.2, 118.5, 126.0, 126.8, 137.2, 138.1, 129.1, 129.9, 130.0, 134.5, 135.8,

137.9, 142.8, 143.9, 148.0, 162.9, 178.1.

IV (filme) ν (cm^{-1}): 3335, 3055, 2986, 2654, 2476, 2307, 1753, 1622, 1472, 1265, 1124, 743.

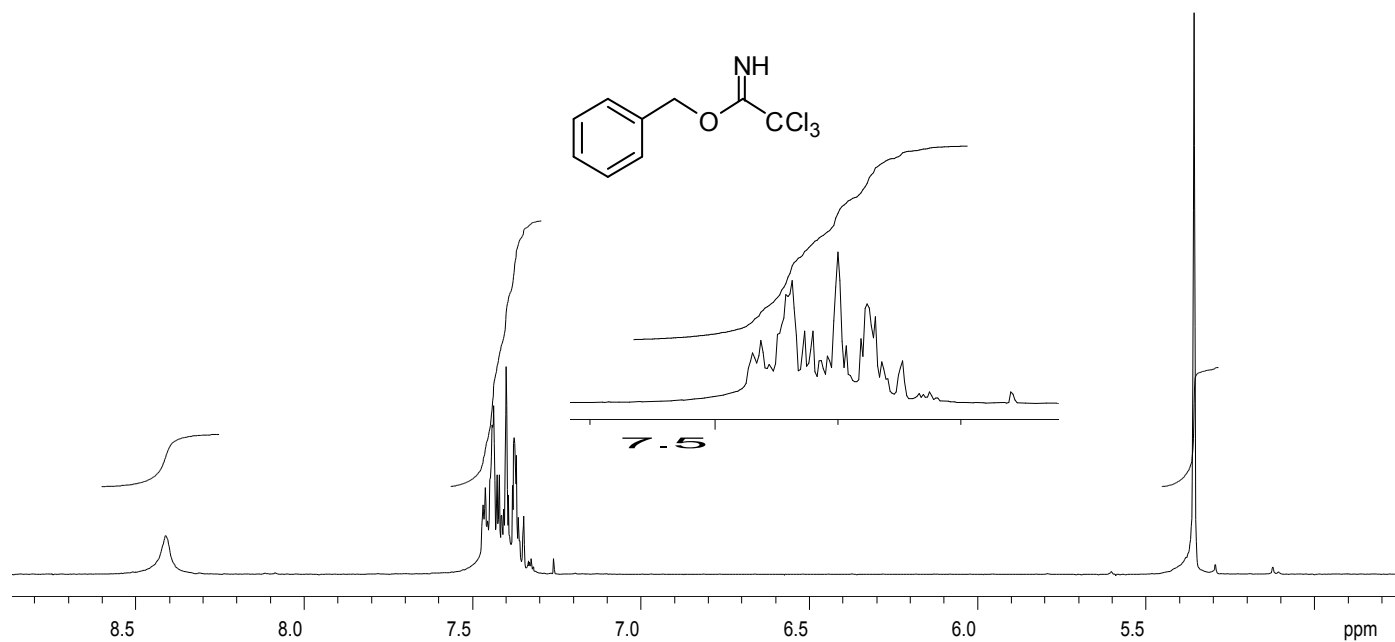
Preaparação do (S)-3-hidroxi-3-((R)-3-hidroxi-2-metilenobutil)-1-metilindolin-2-ona (110) e da (R)-3-hidroxi-3-((S)-3-hidroxi-2-metilenobutil)-1-metilindolin-2-ona (111)



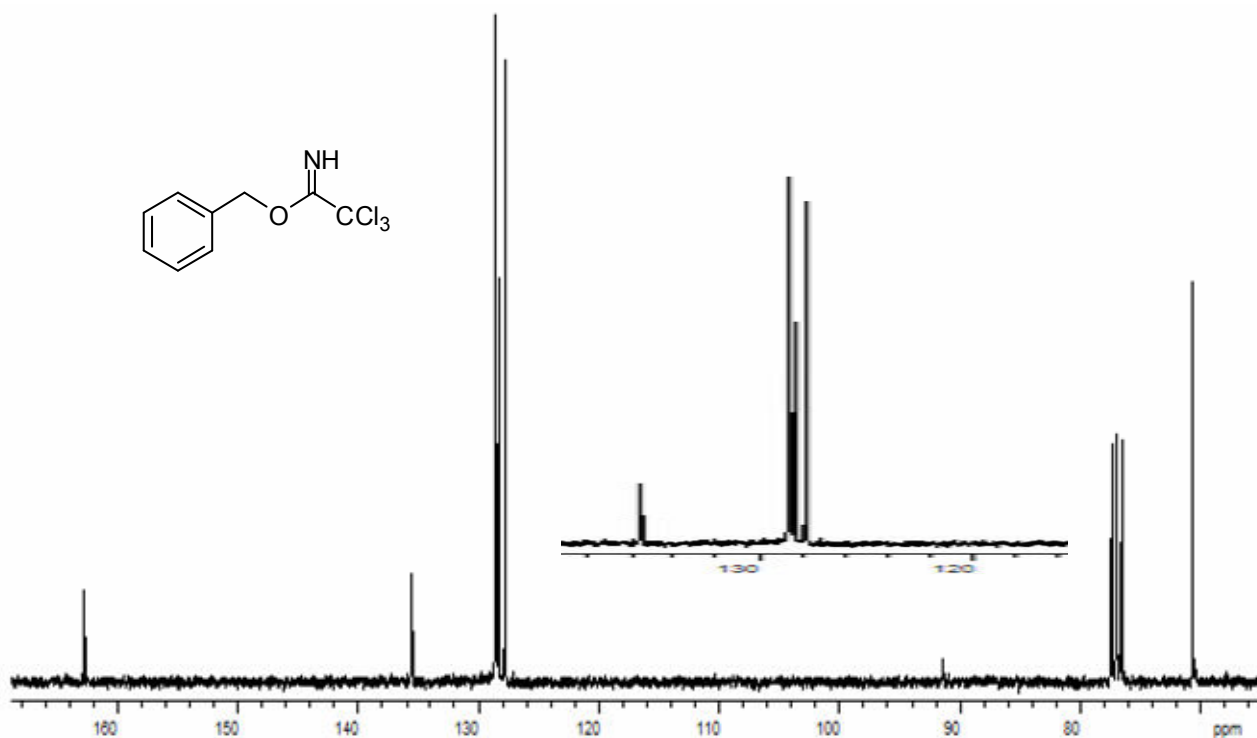
Em um balão contendo 28,6 mg (0,176 mmol) de FeCl_3 dissolvido em 2 mL de CH_2Cl_2 à 0 °C, foi adicionado 15,0 mg da mistura dos compostos **86** e **87** dissolvidos em 1 mL de CH_2Cl_2 . A reação foi encerrada após 2 horas pela adição de 1 mL de água. A mistura resultante foi diluída em 29 mL de CHCl_3 e lavada com 12 mL de solução saturada de NaCl. O material orgânico foi extraído com CHCl_3 (2 X 12 mL) e purificado por cromatografia *flash*. Não foi possível a

obtenção do produto desejado.

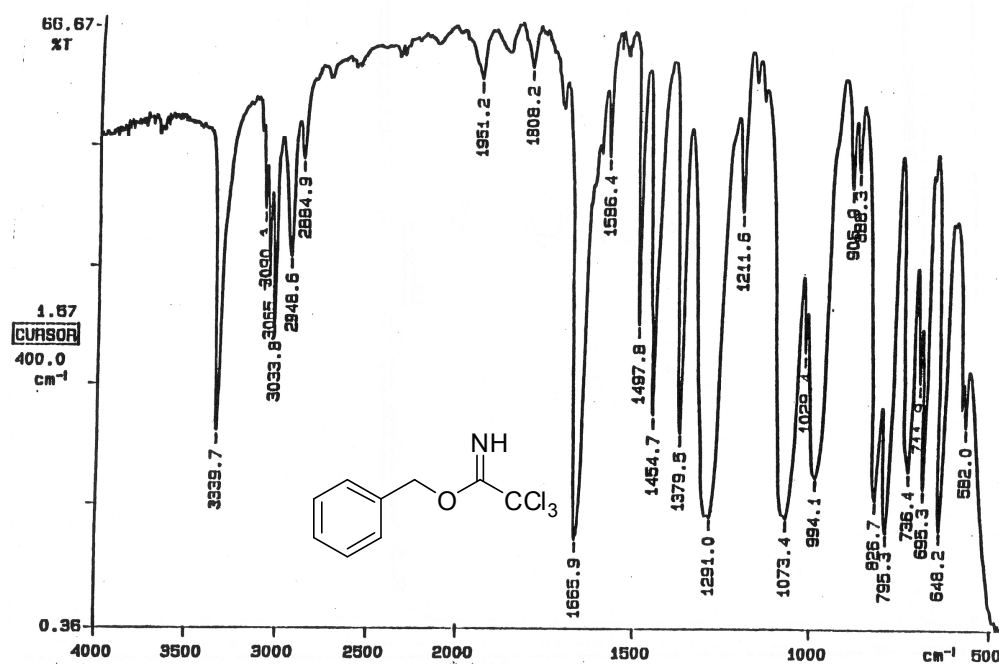
6. Espectros



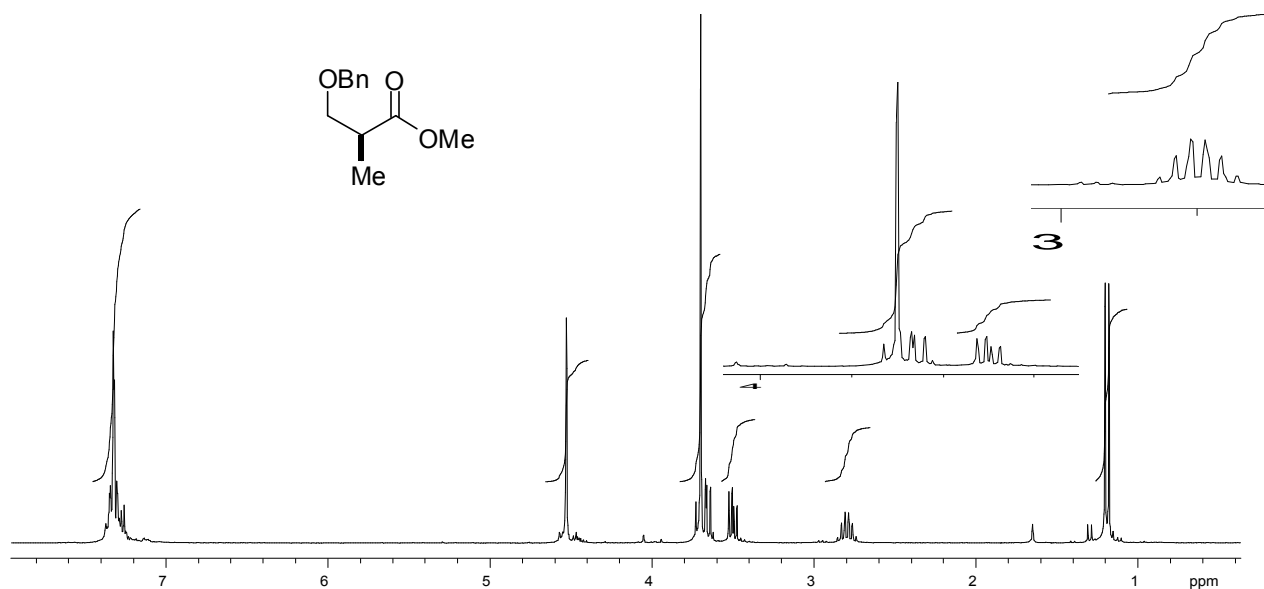
Anexo 1. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **54**.



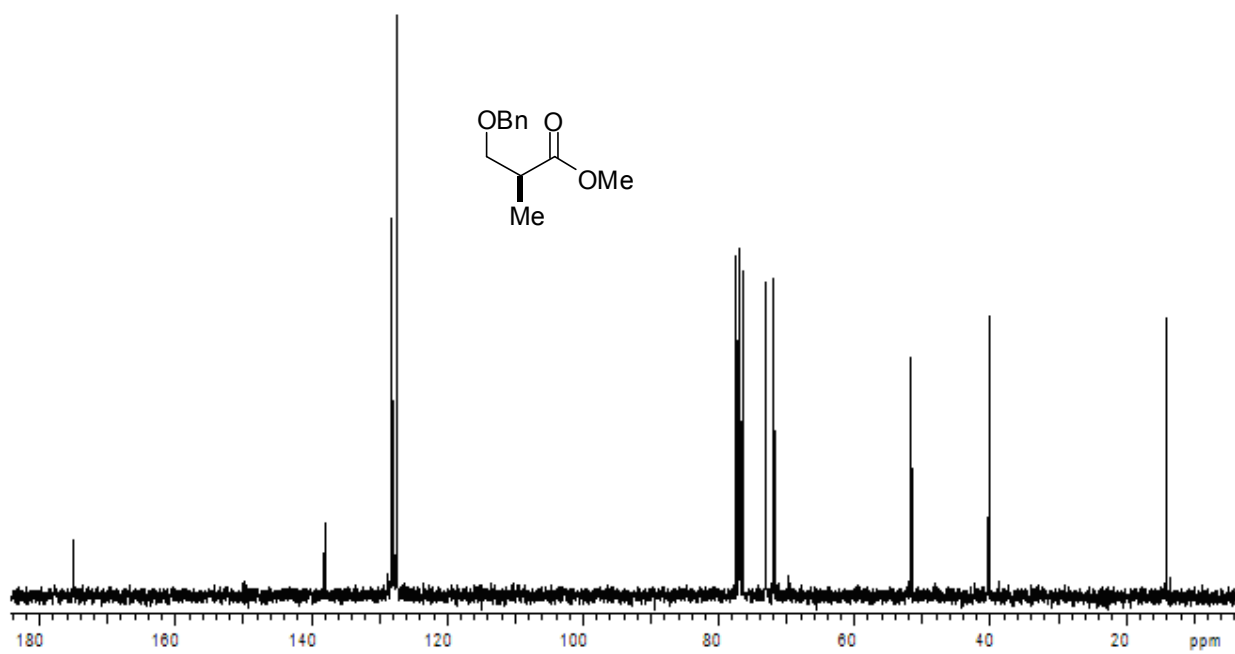
Anexo 2. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **54**.



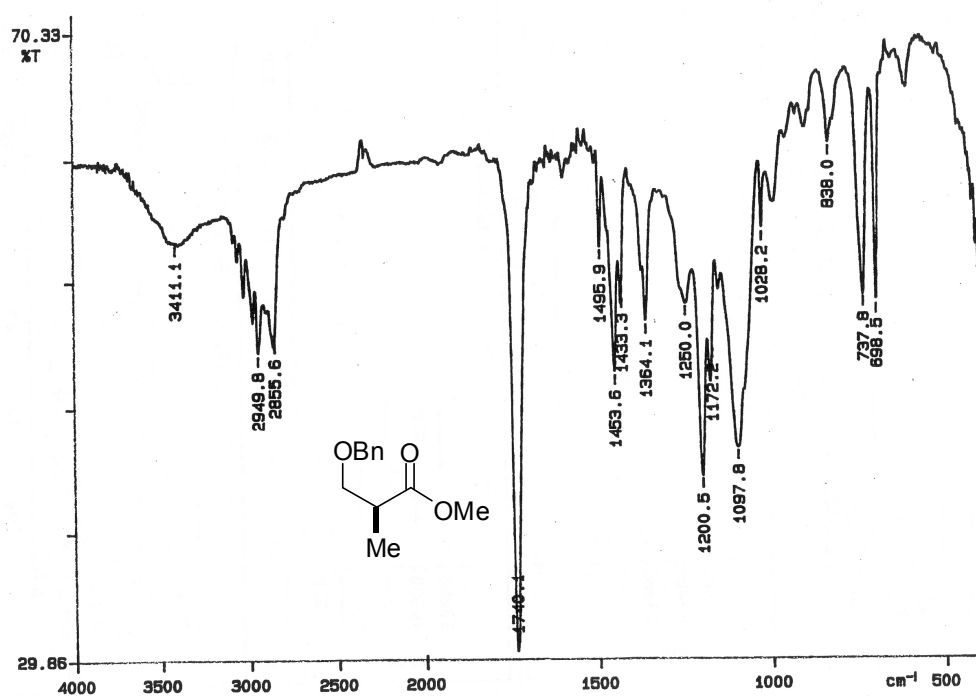
Anexo 3. Espectro de I.V. do produto **54**.



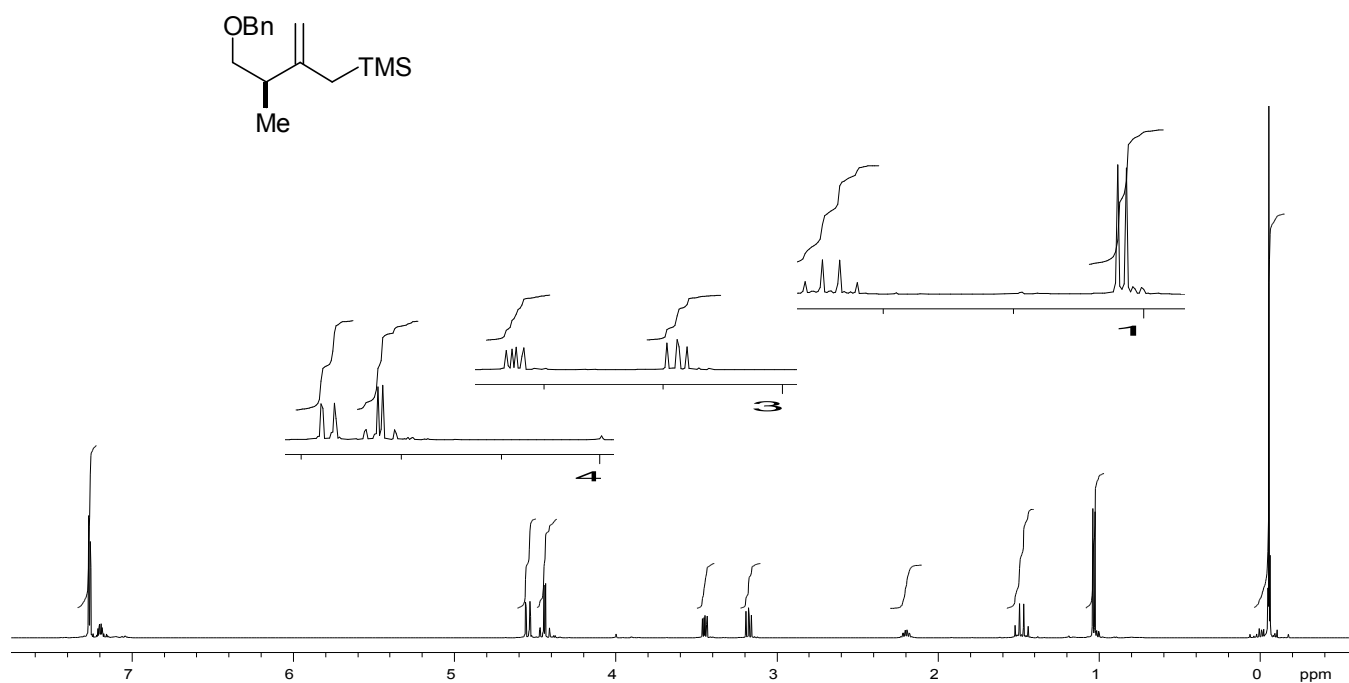
Anexo 4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (*S*)-**56**.



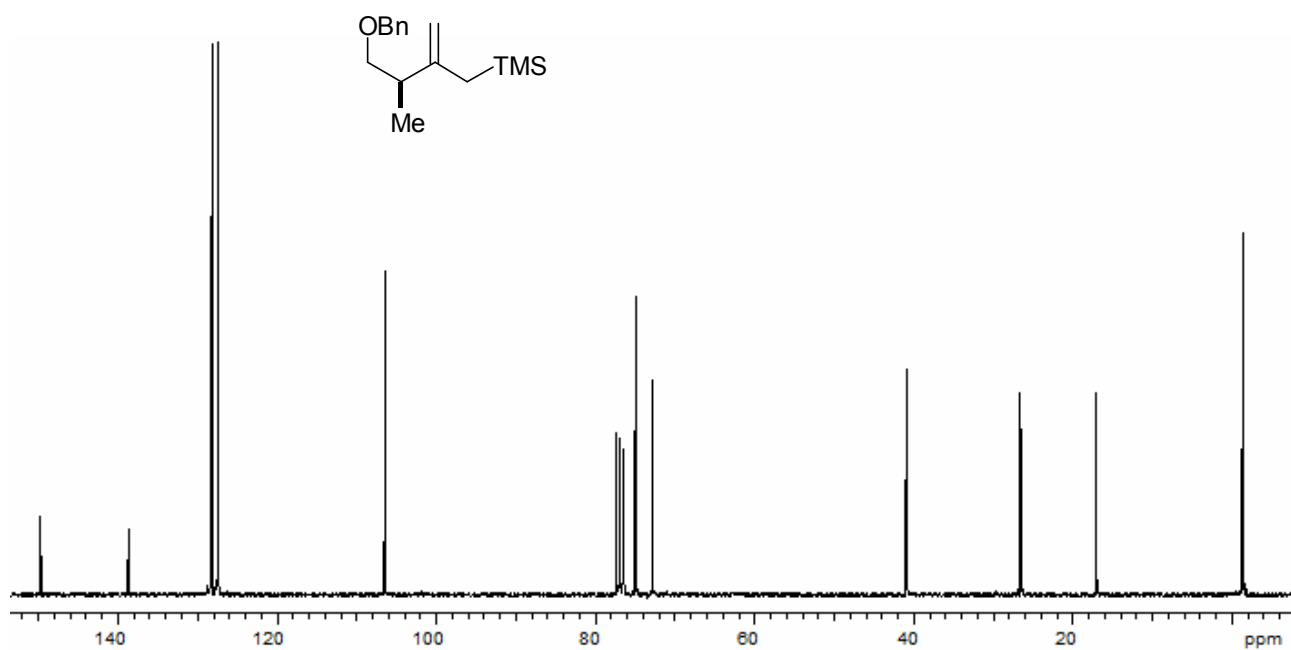
Anexo 5. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto (S)-56.



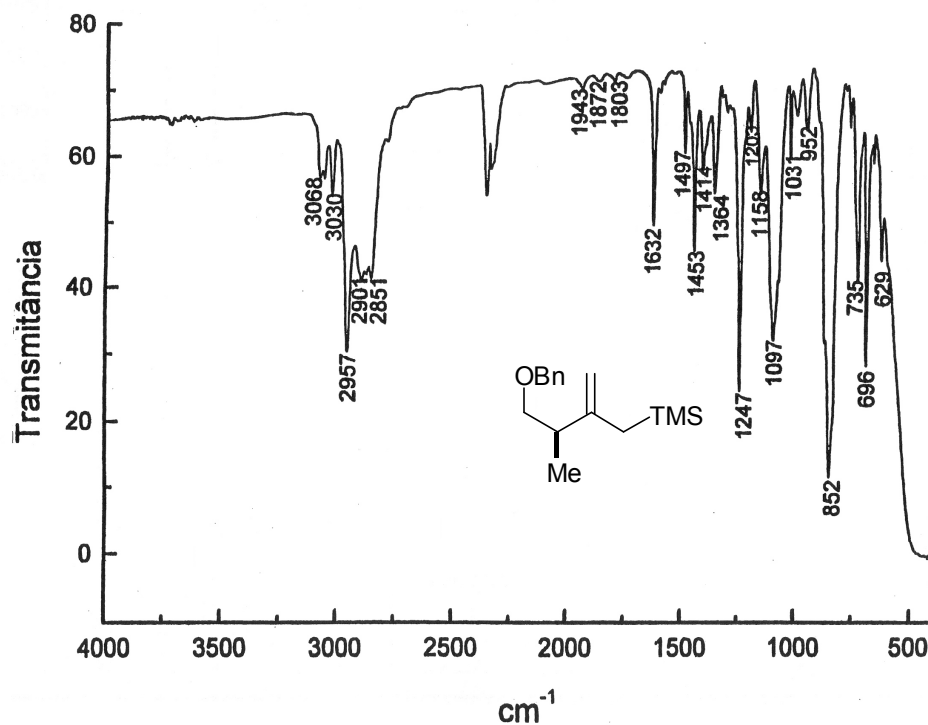
Anexo 6. Espectro de I.V. do produto (S)-56.



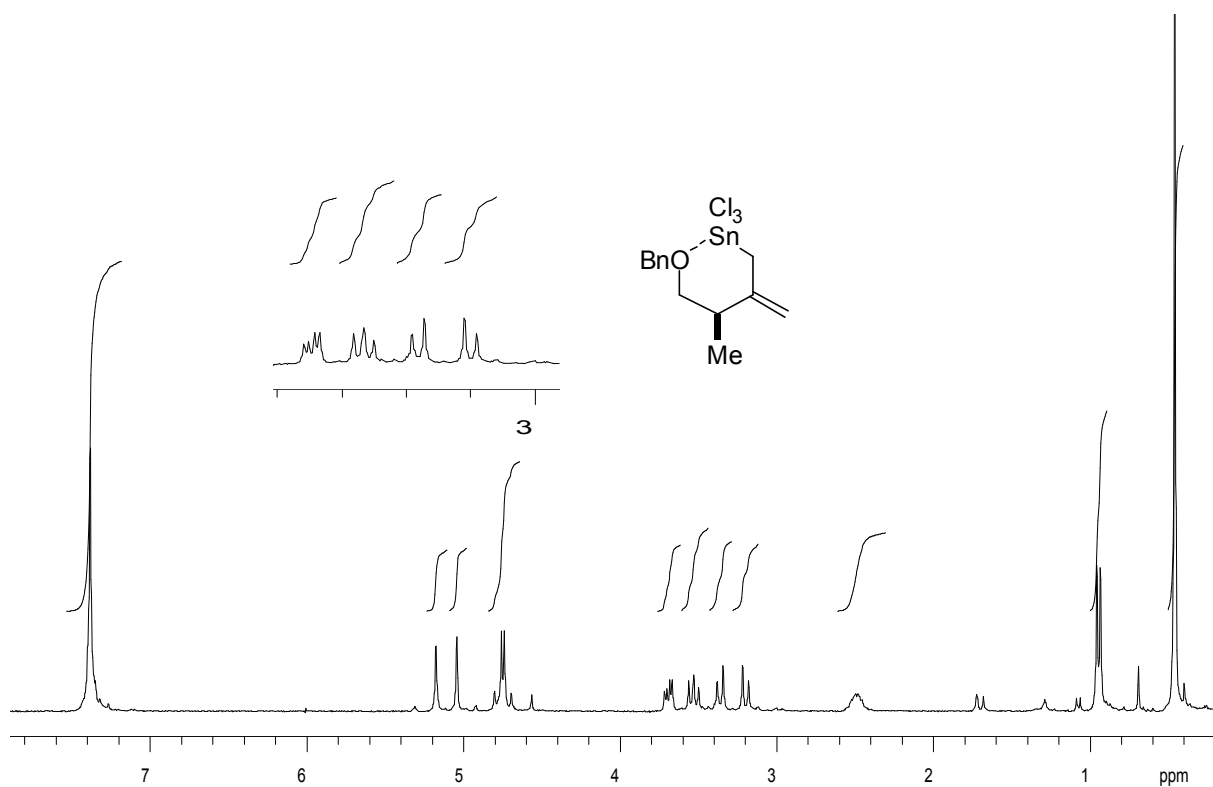
Anexo 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (*R*)-**8**.



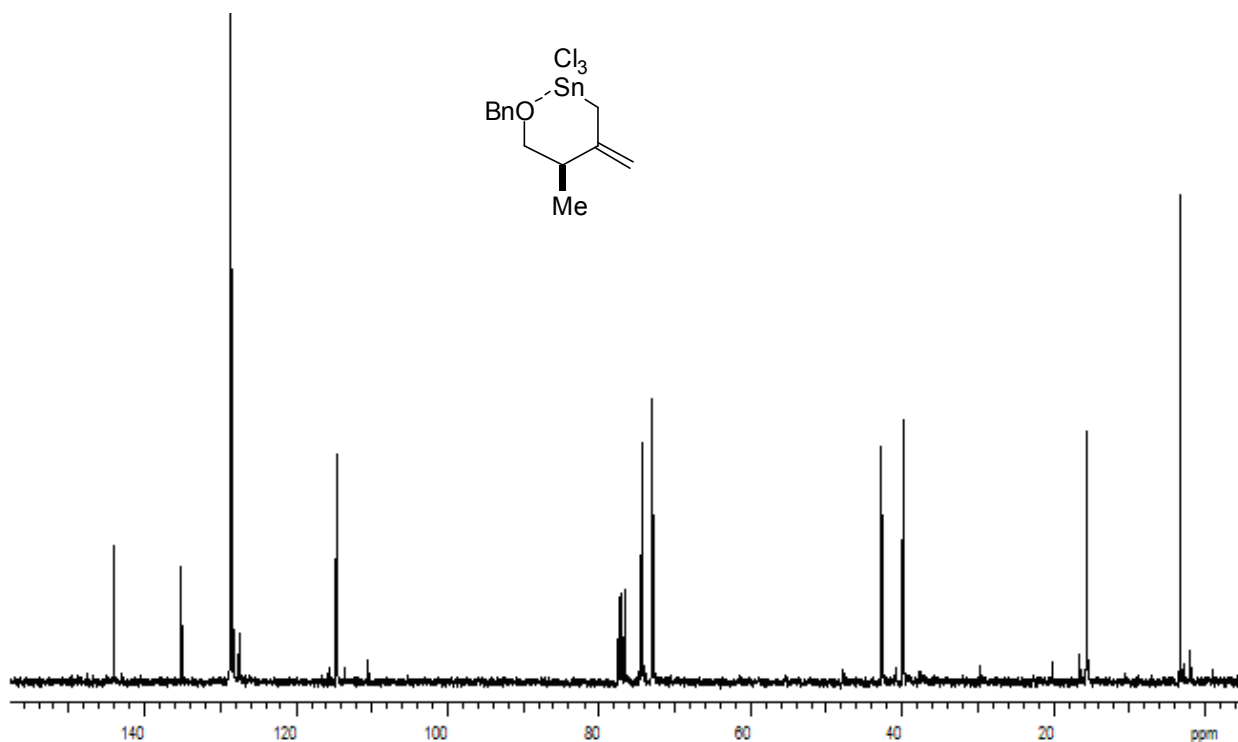
Anexo 8. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (*R*)-8.



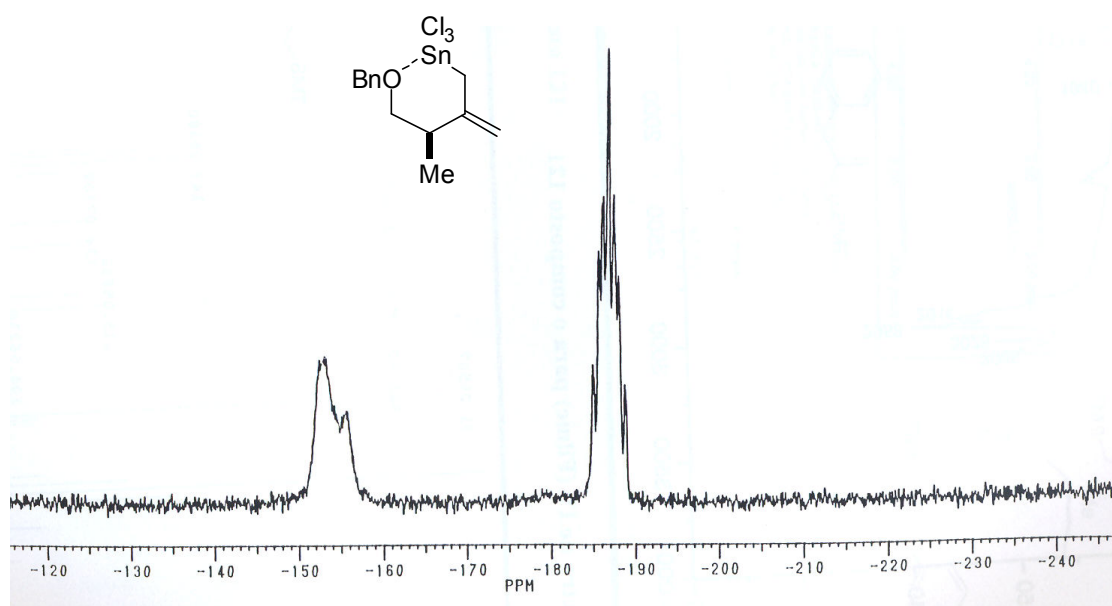
Anexo 9. Espectro de I.V. do produto (*R*)-8.



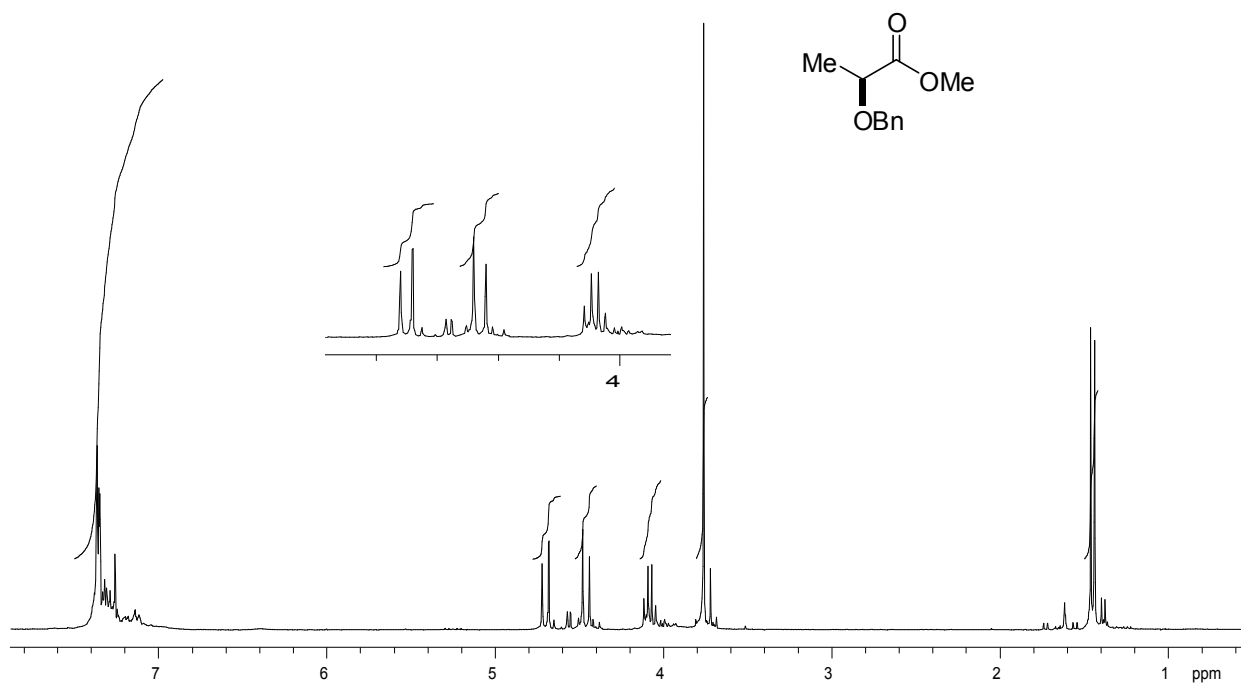
Anexo 10. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (*R*)-9.



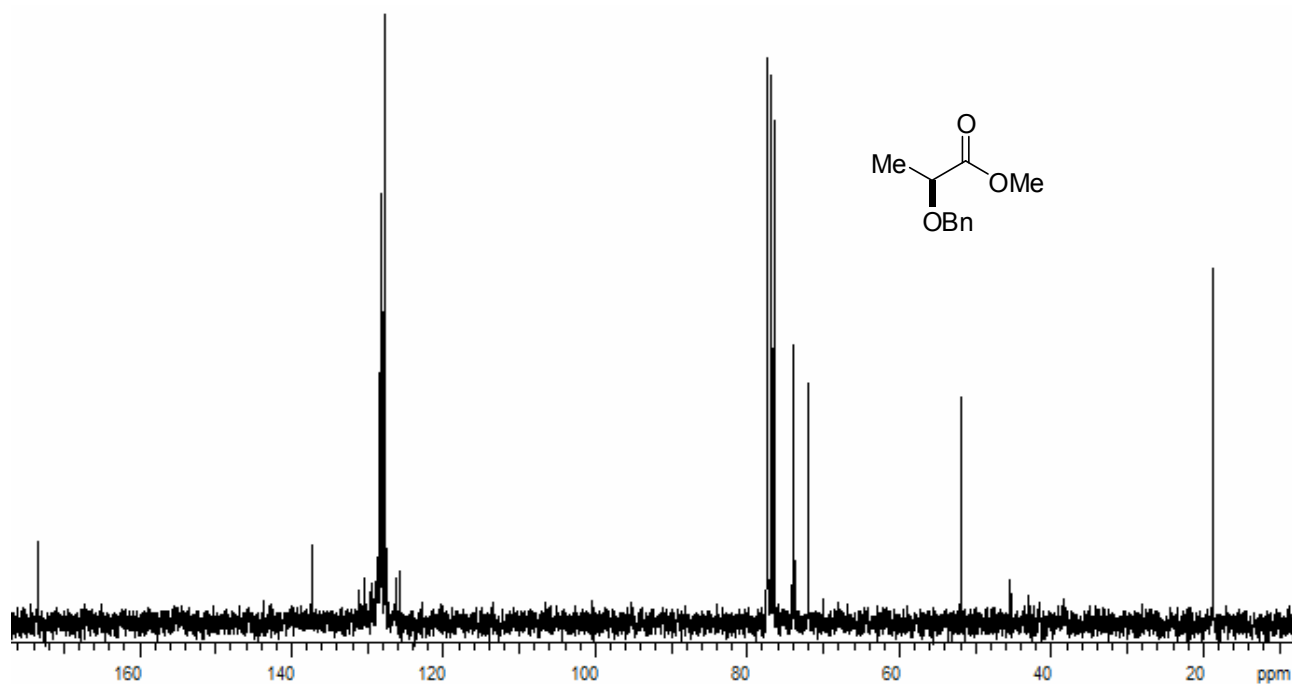
Anexo 11. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do produto (*R*)-**9**.



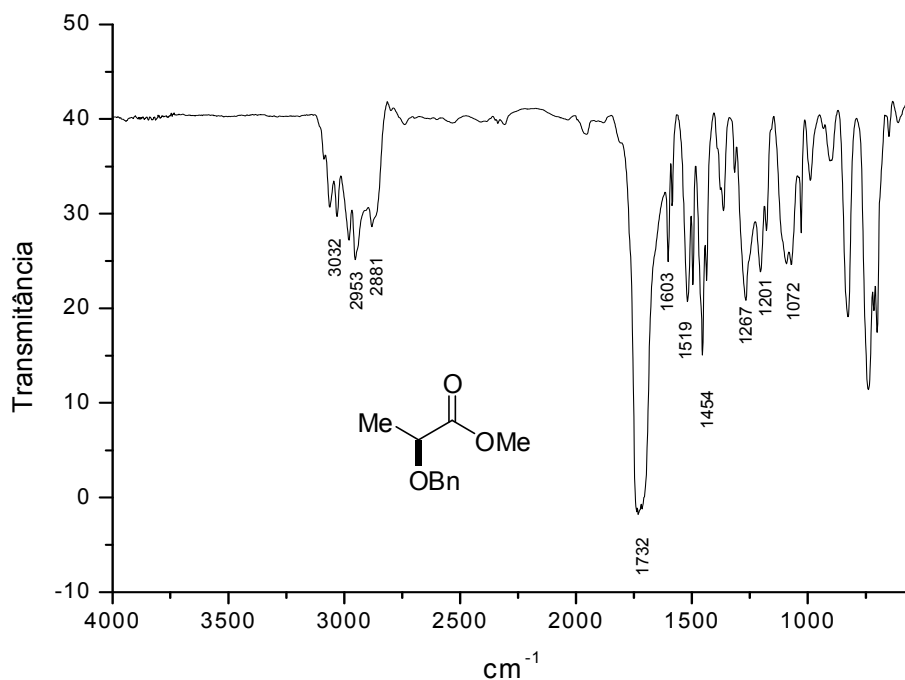
Anexo 12. Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl₃, 112 MHz) do produto (*R*)-**9**.



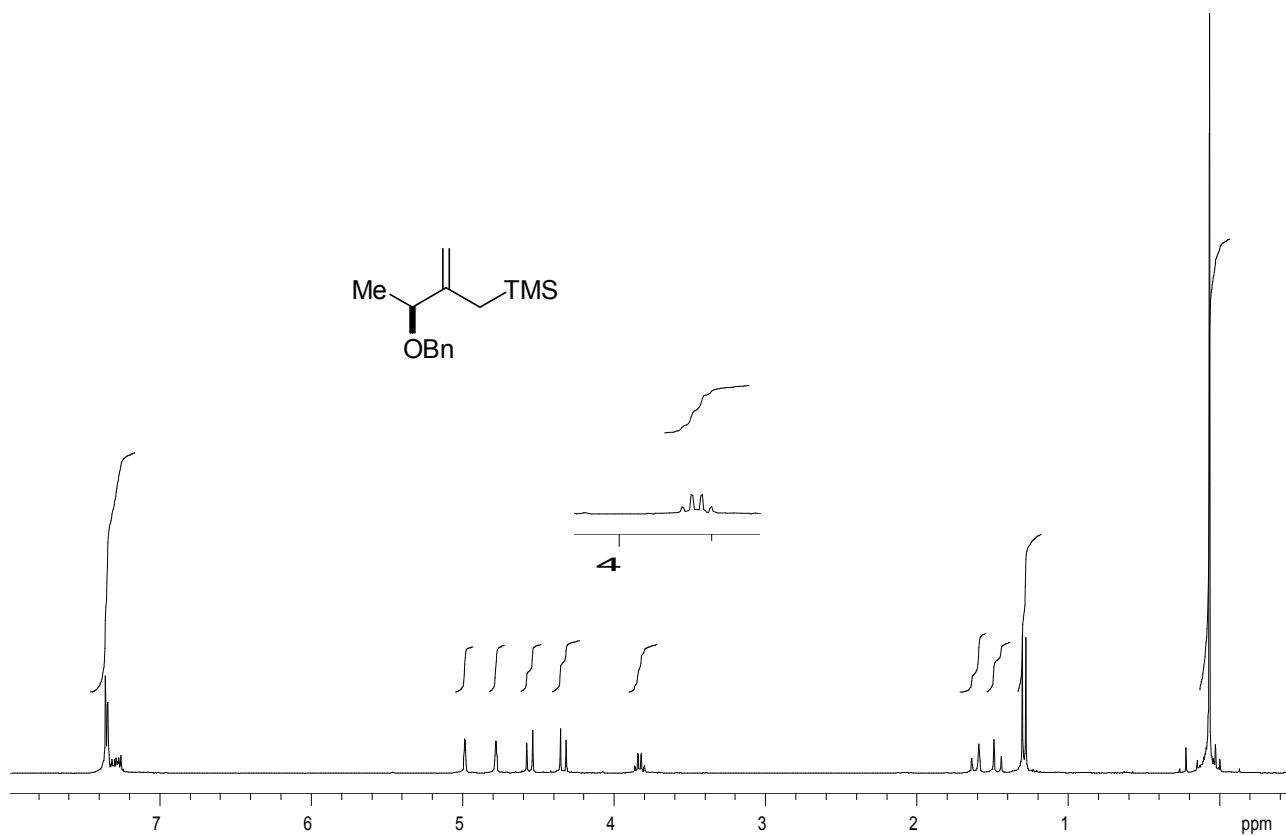
Anexo 13. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (S)-59.



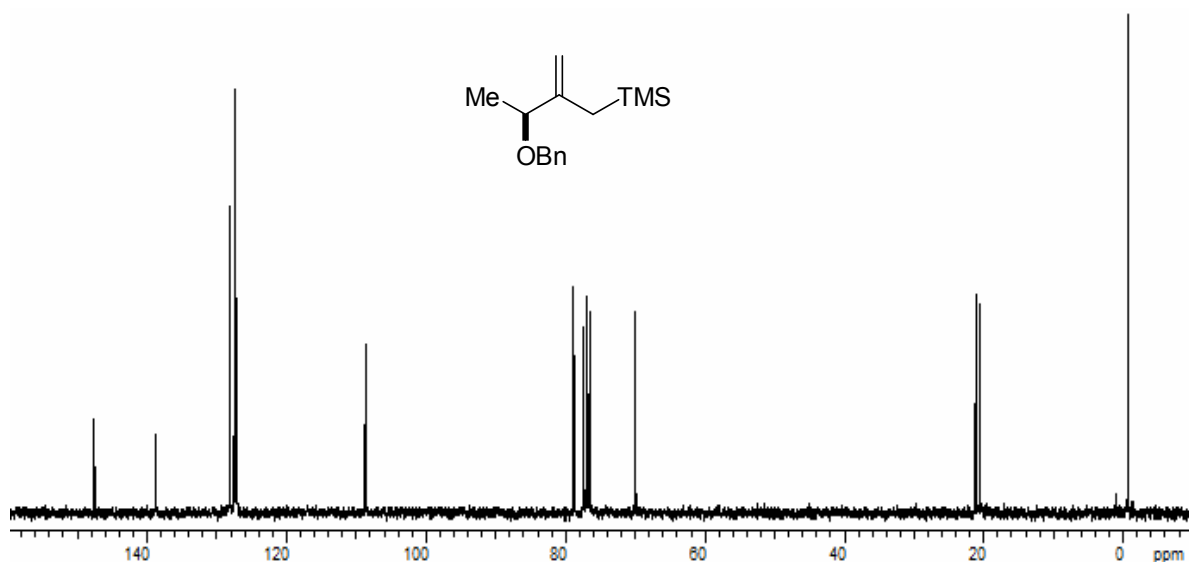
Anexo 14. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (S)-59.



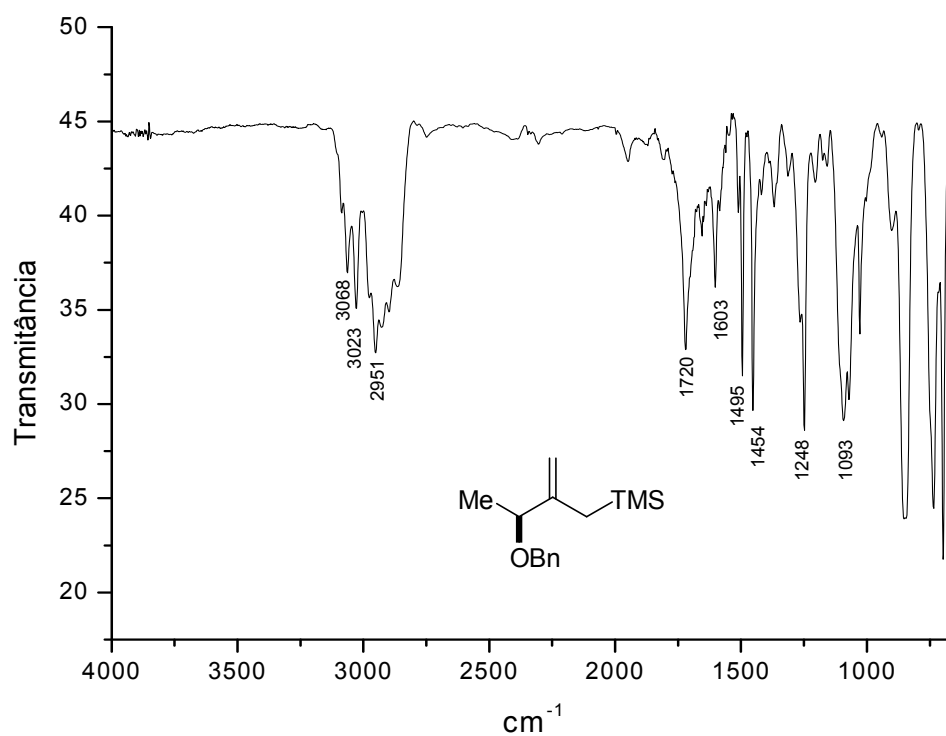
Anexo 15. Espectro de I.V. do produto (*S*)-59.



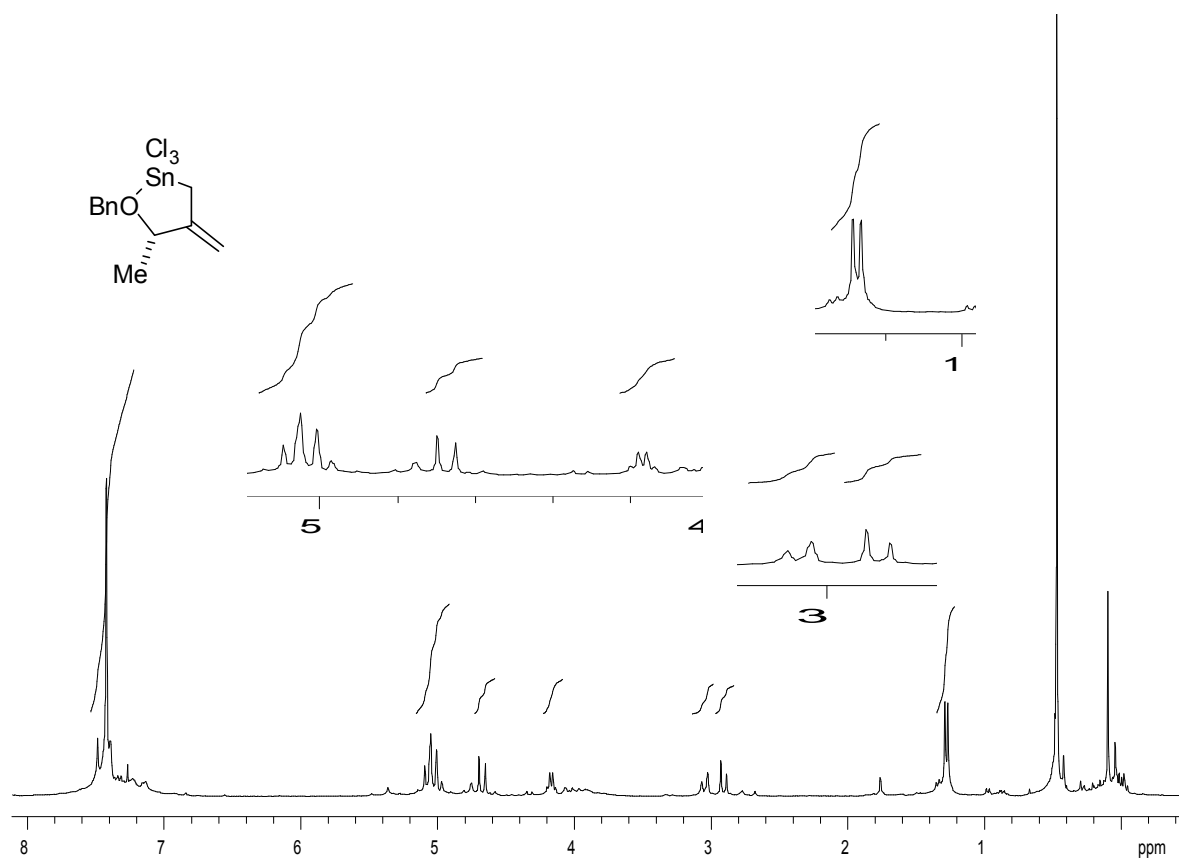
Anexo 16. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto (*S*)-21.



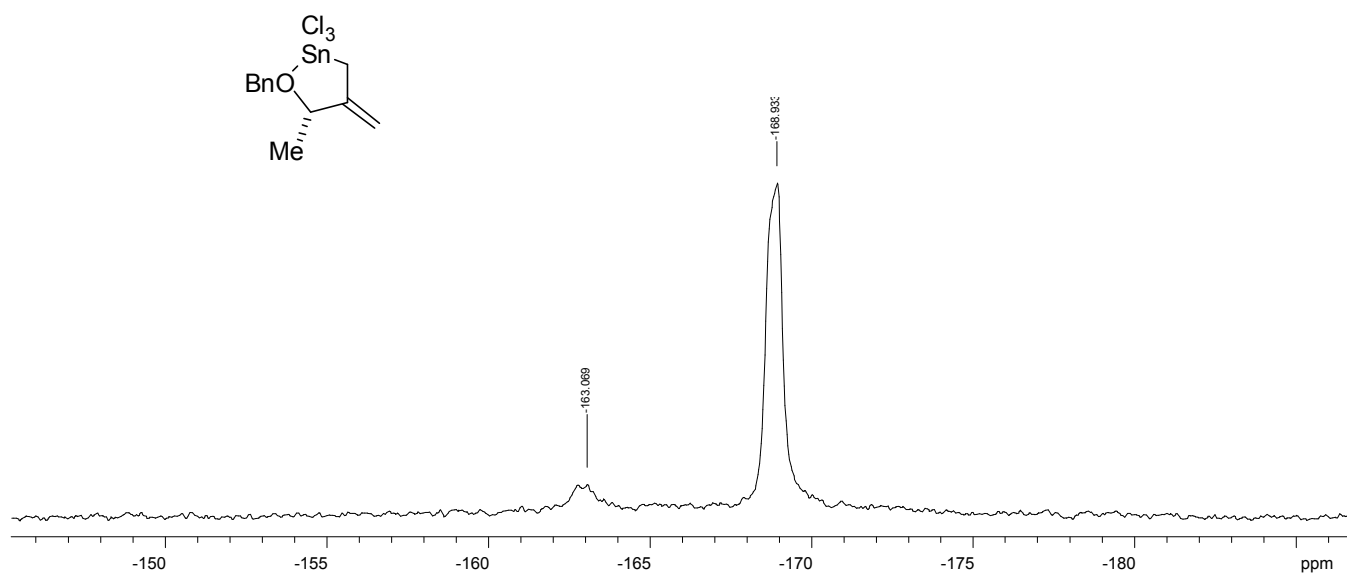
Anexo 17. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto (*S*)-**21**.



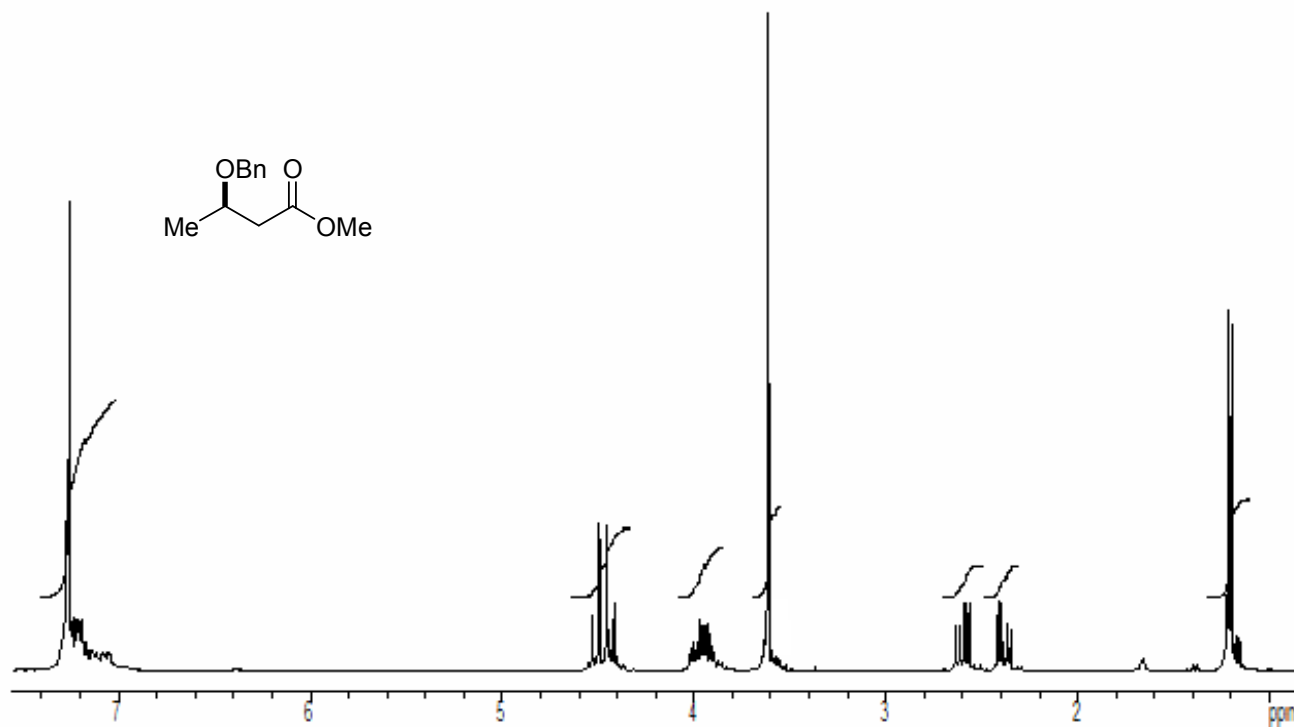
Anexo 18. Espectro de I.V. do produto (S)-21.



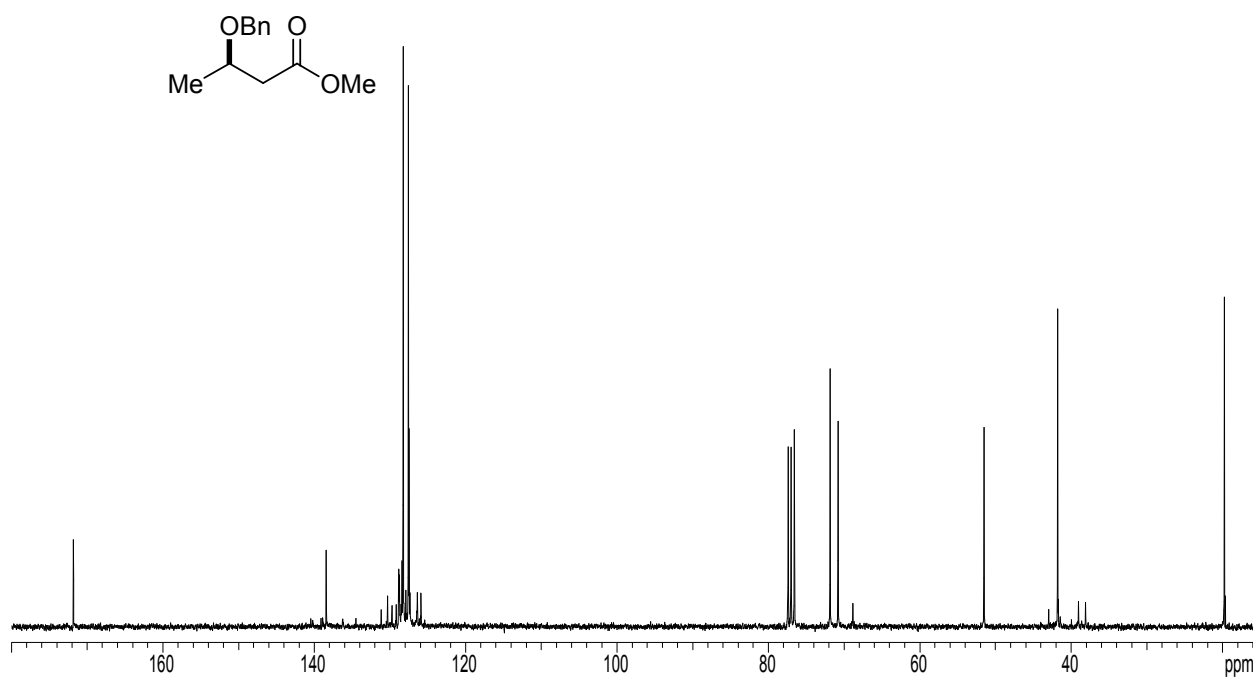
Anexo 19. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto (*S*)-**18**.



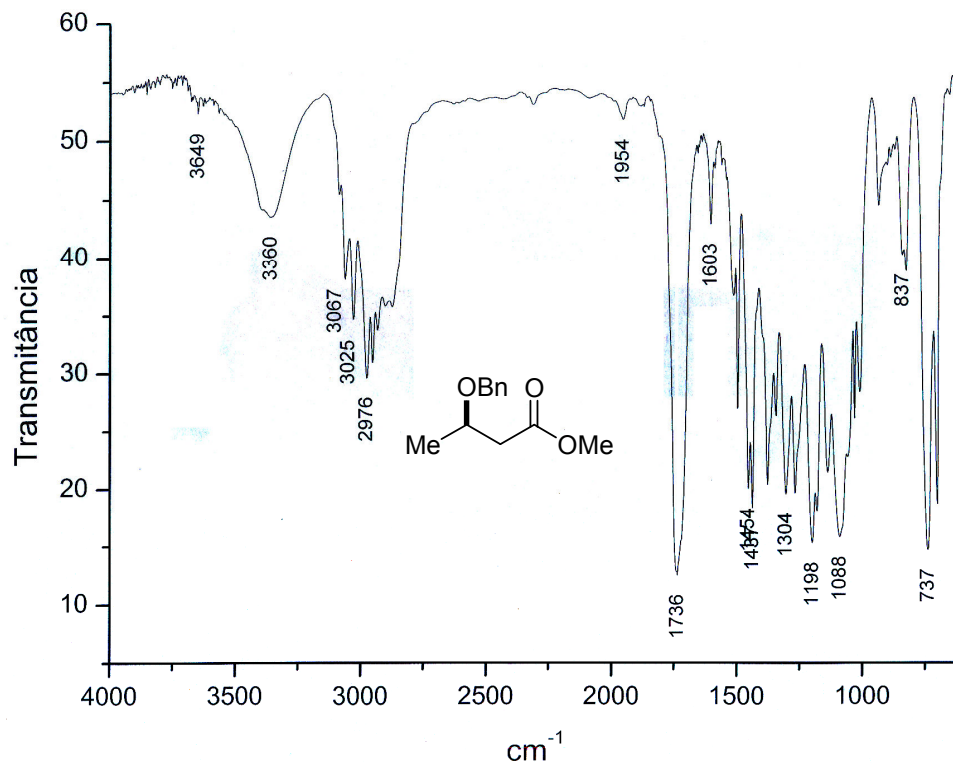
Anexo 20. Espectro de RMN de ^{119}Sn (CDCl_3 , 112 MHz) do produto (*S*)-**18**.



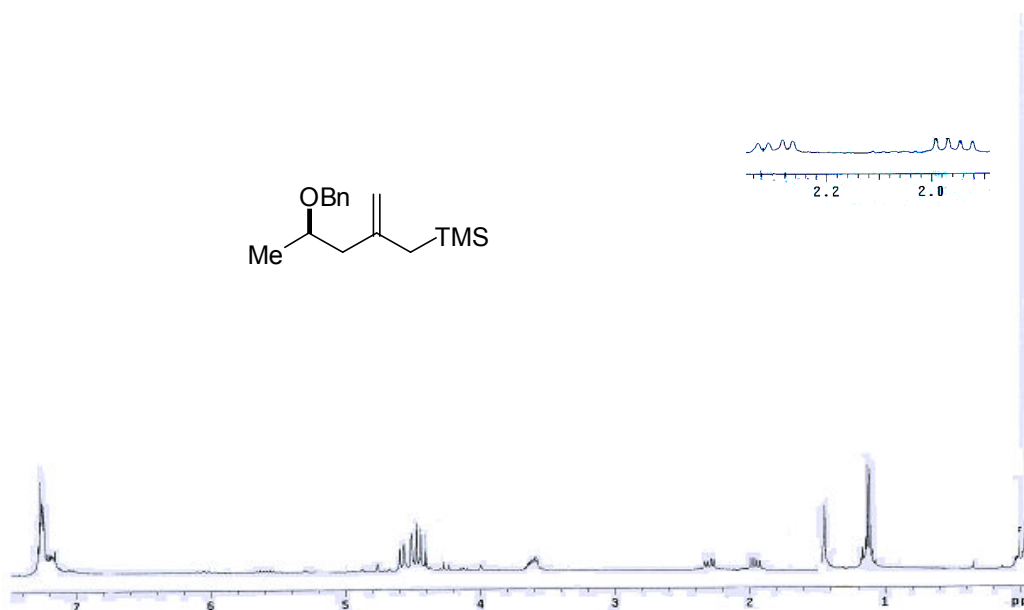
Anexo 21. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do produto **63**.



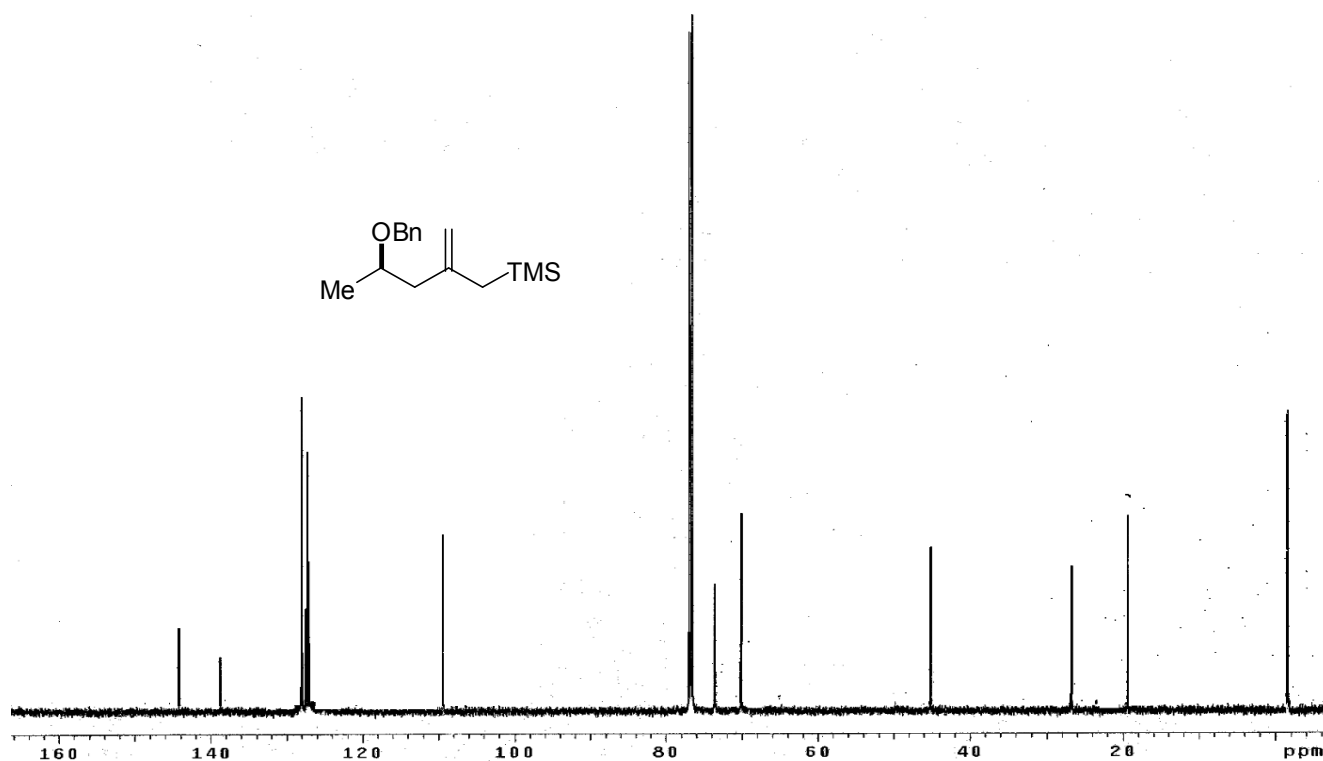
Anexo 22. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) do produto **63**.



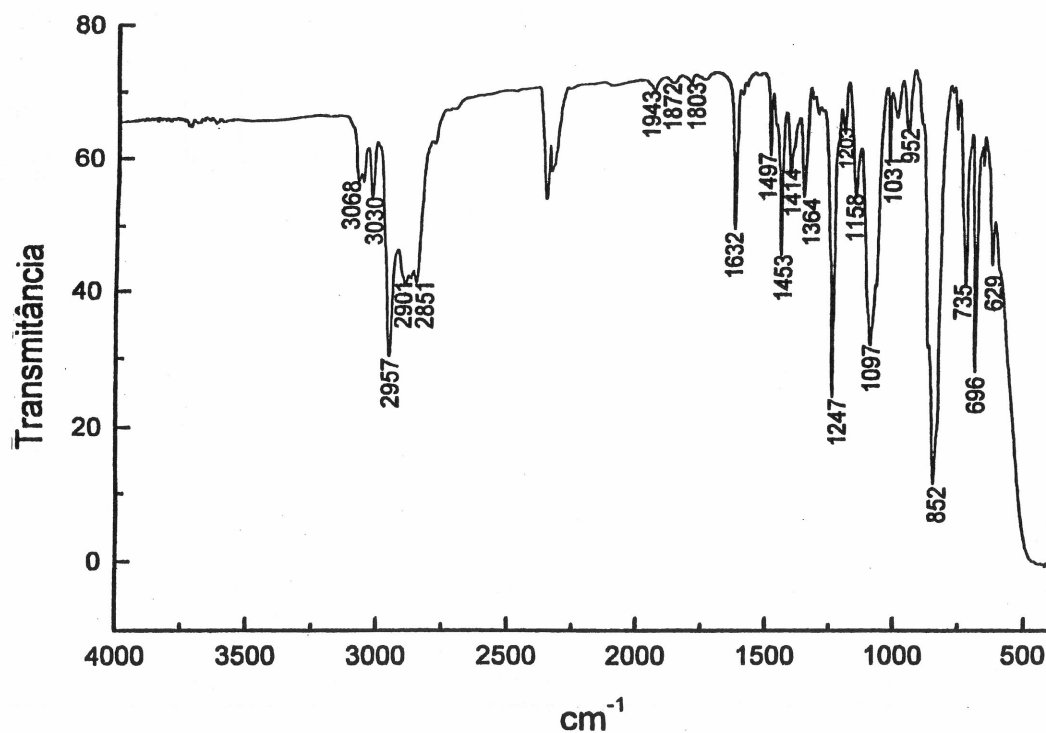
Anexo 23. Espectro de I.V. do produto **63**.



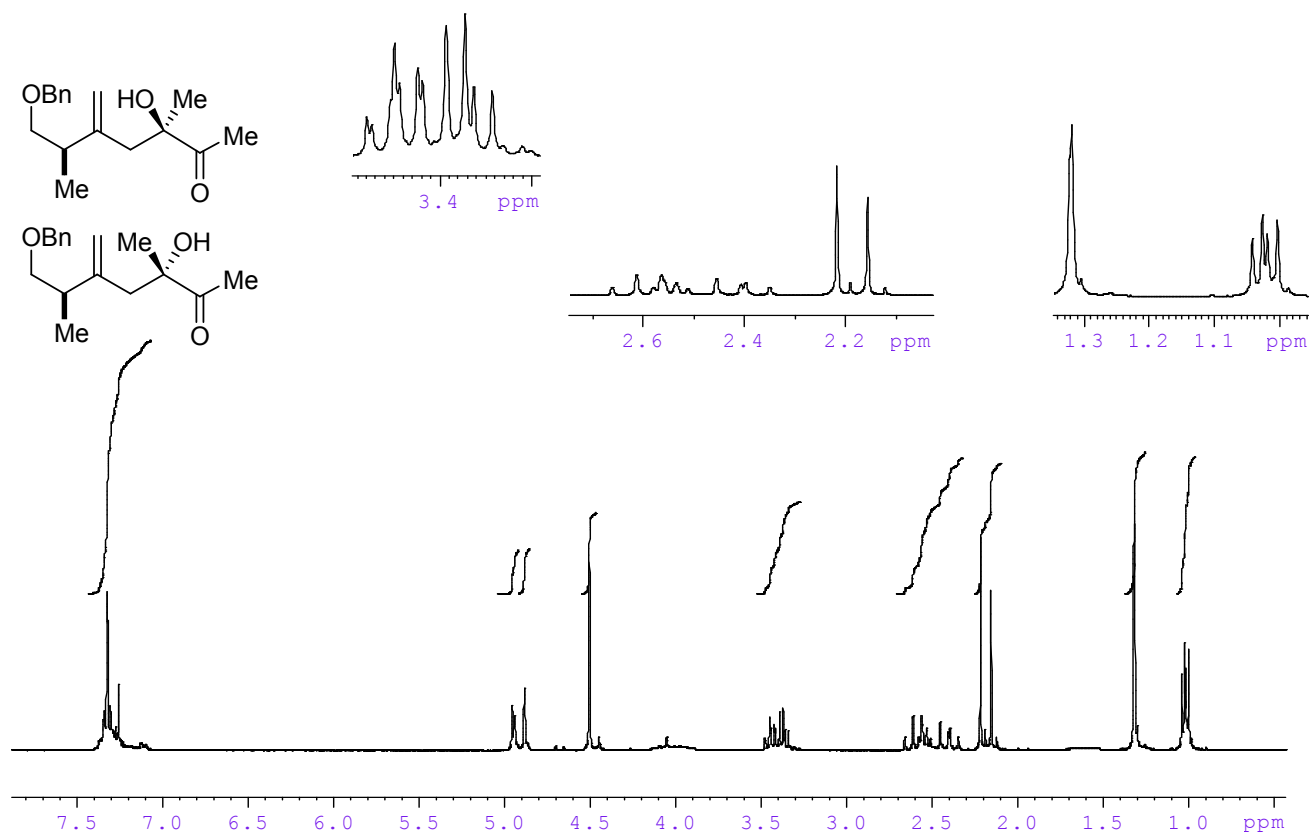
Anexo 24. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do produto **64**.



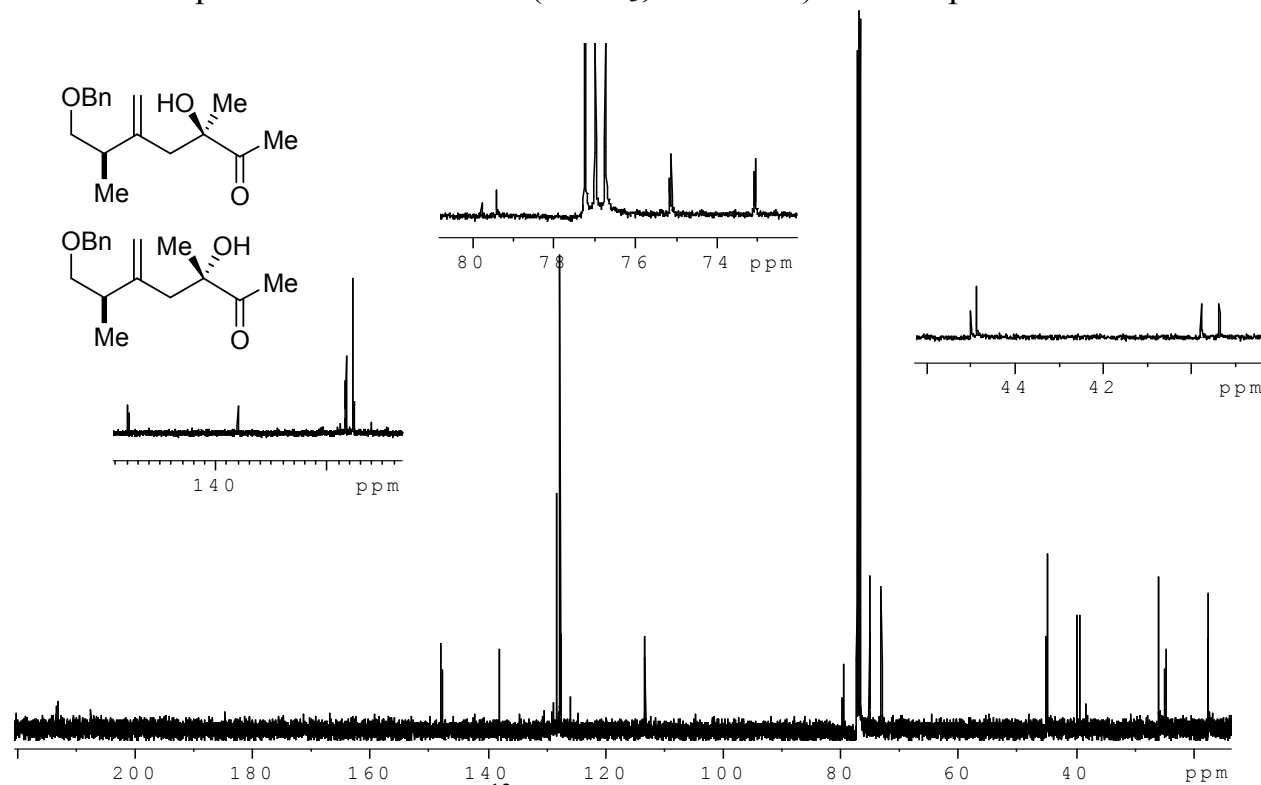
Anexo 25. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do produto **64**.



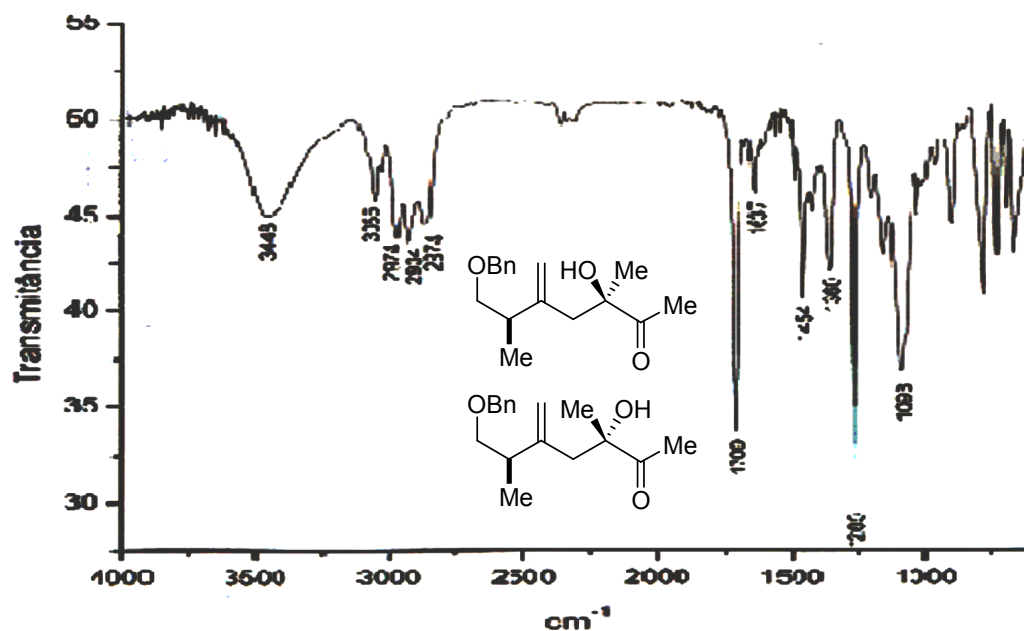
Anexo 26. Espectro de I.V. do produto **64**.



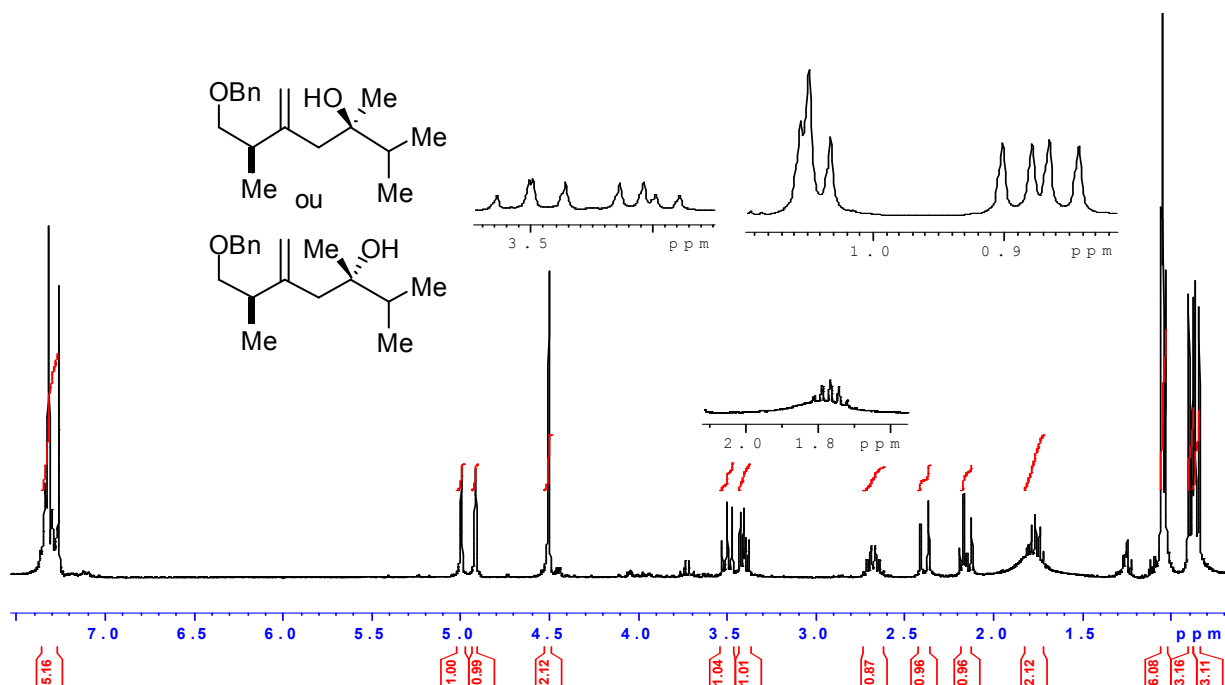
Anexo 27. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) dos compostos **66** e **67**.



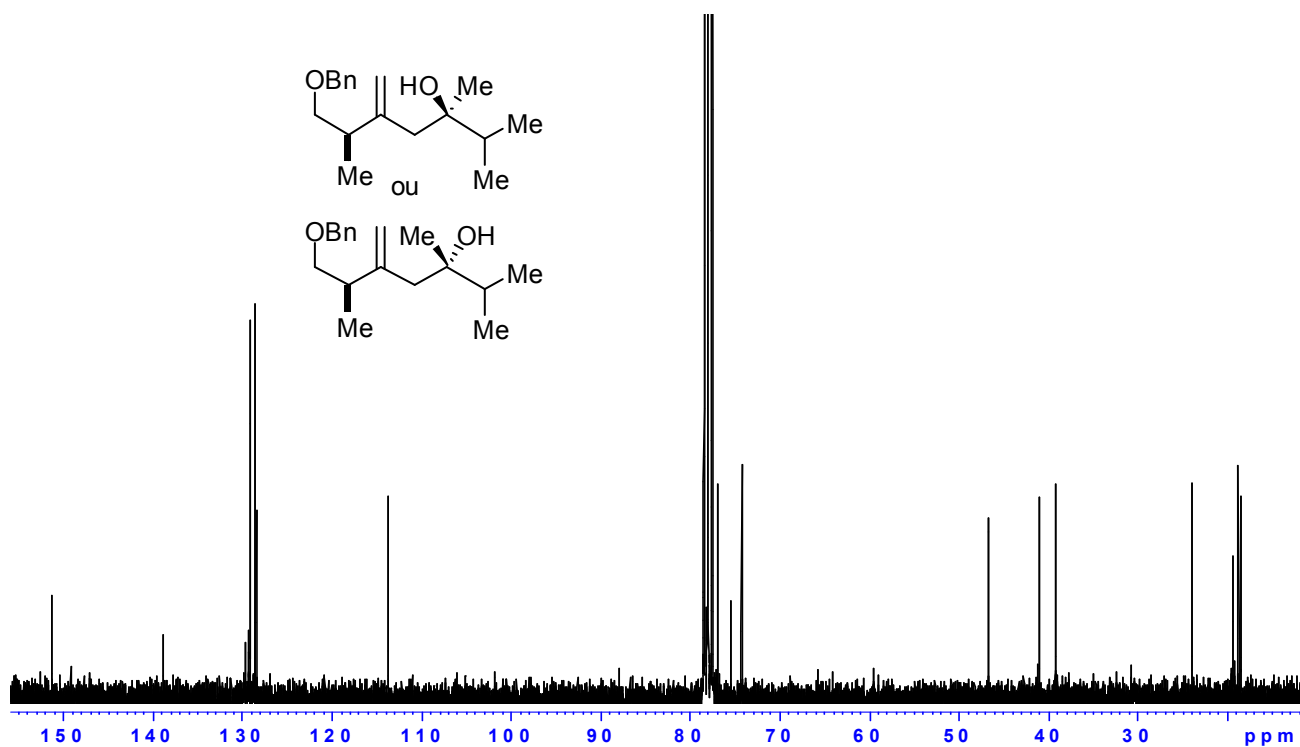
Anexo 28. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) dos compostos **66** e **67**.



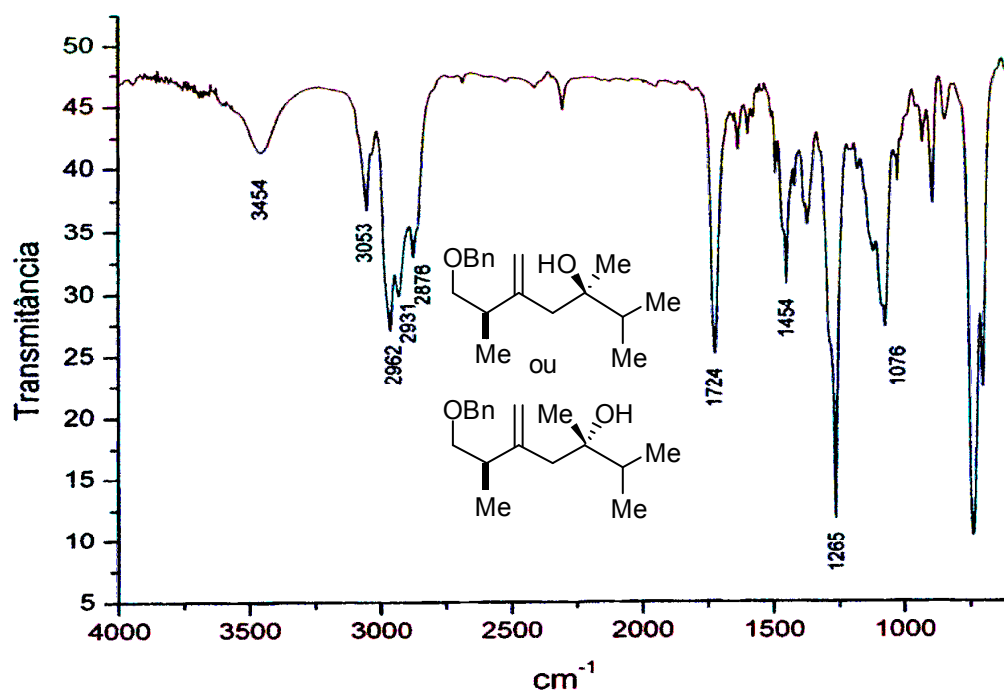
Anexo 29. Espectro de I.V. dos compostos 66 e 67.



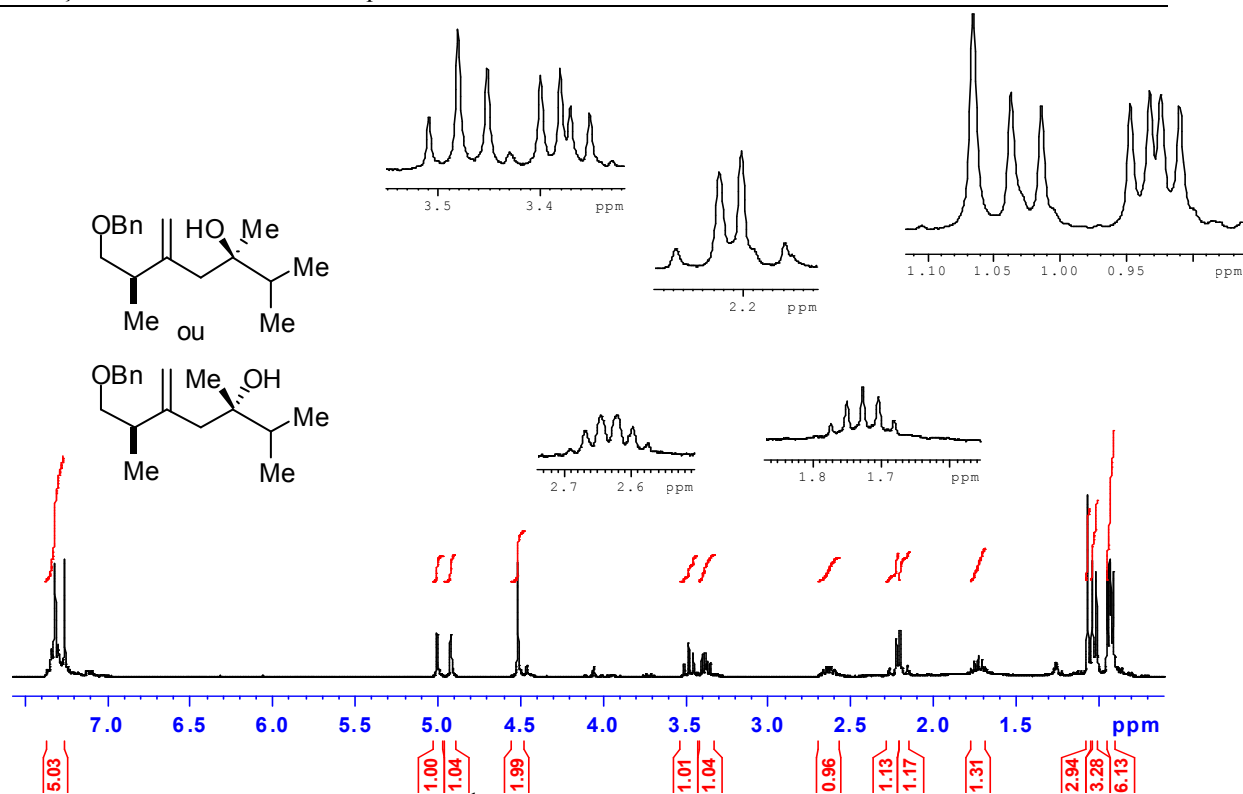
Anexo 30. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) do composto principal 69.



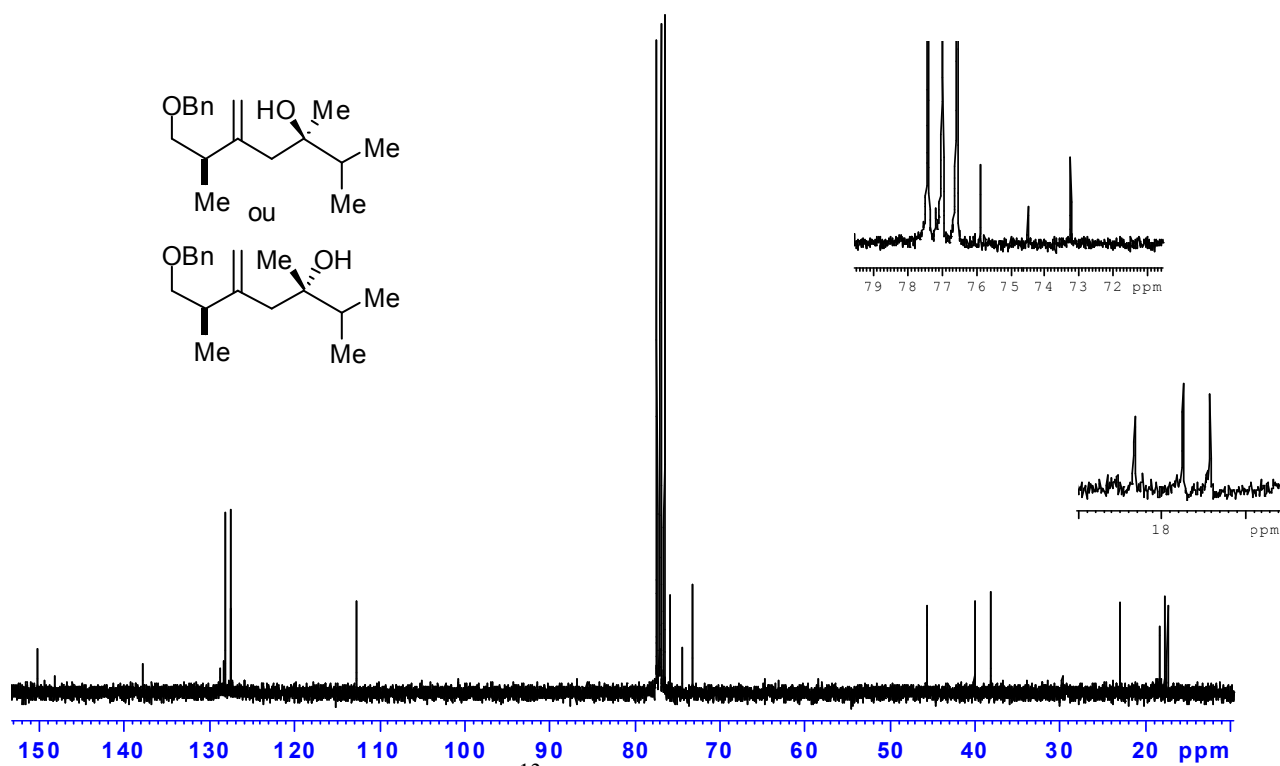
Anexo 31. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) do composto principal **69**.



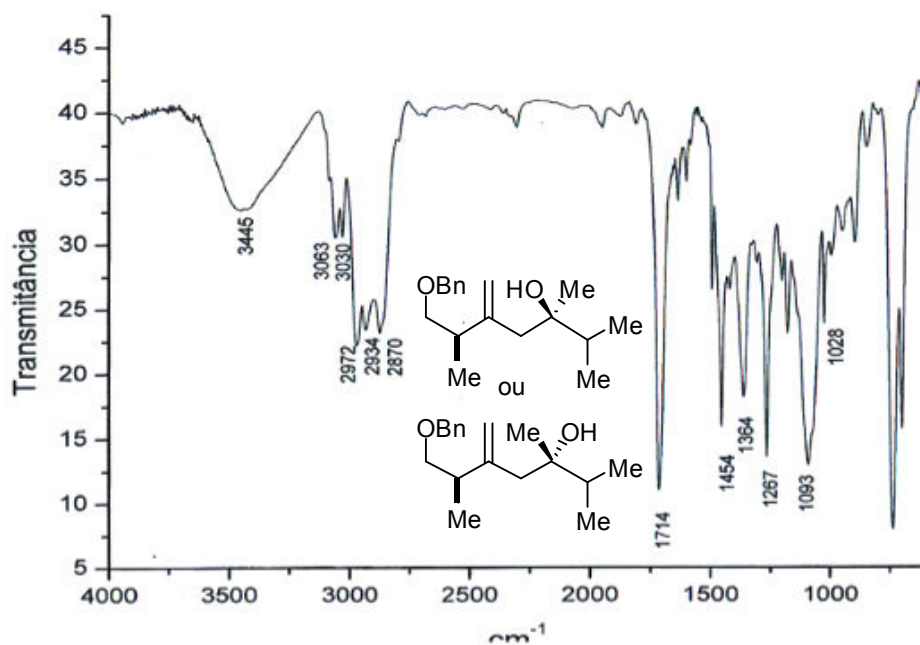
Anexo 32. Espectro de I.V. do composto principal **69**.



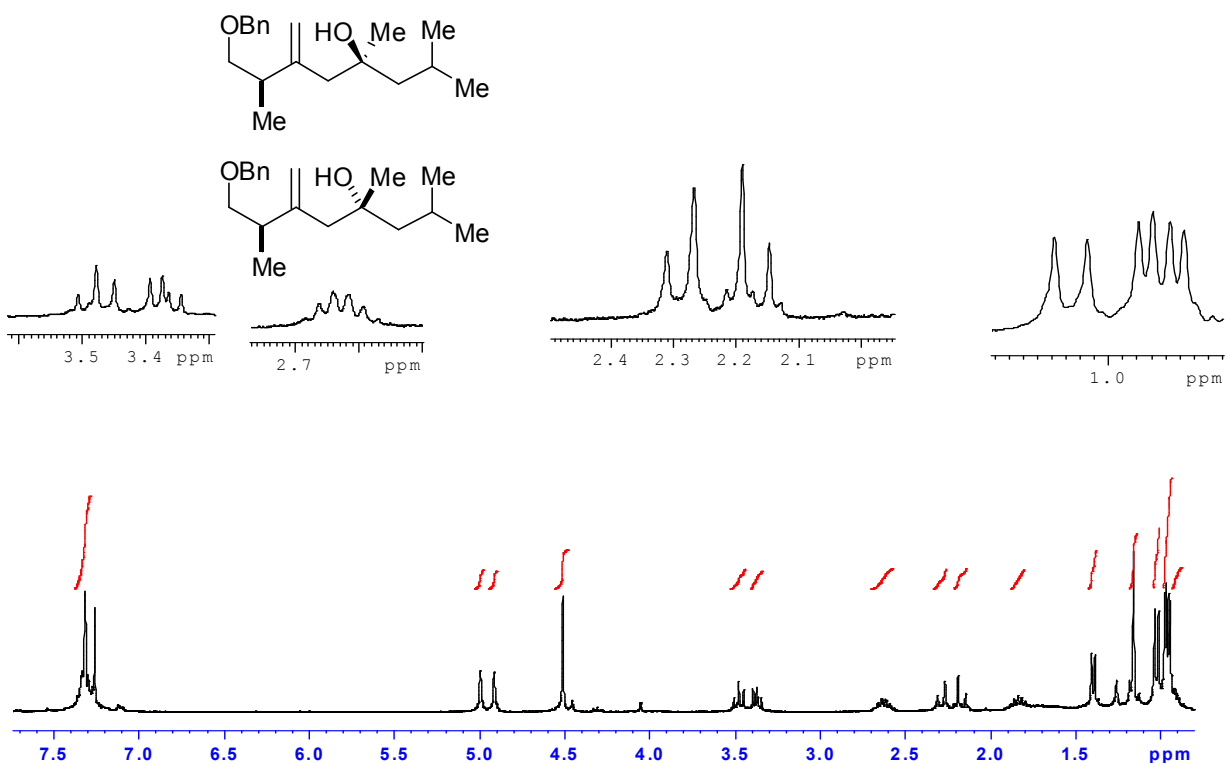
Anexo 33. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) do composto secundário 69.



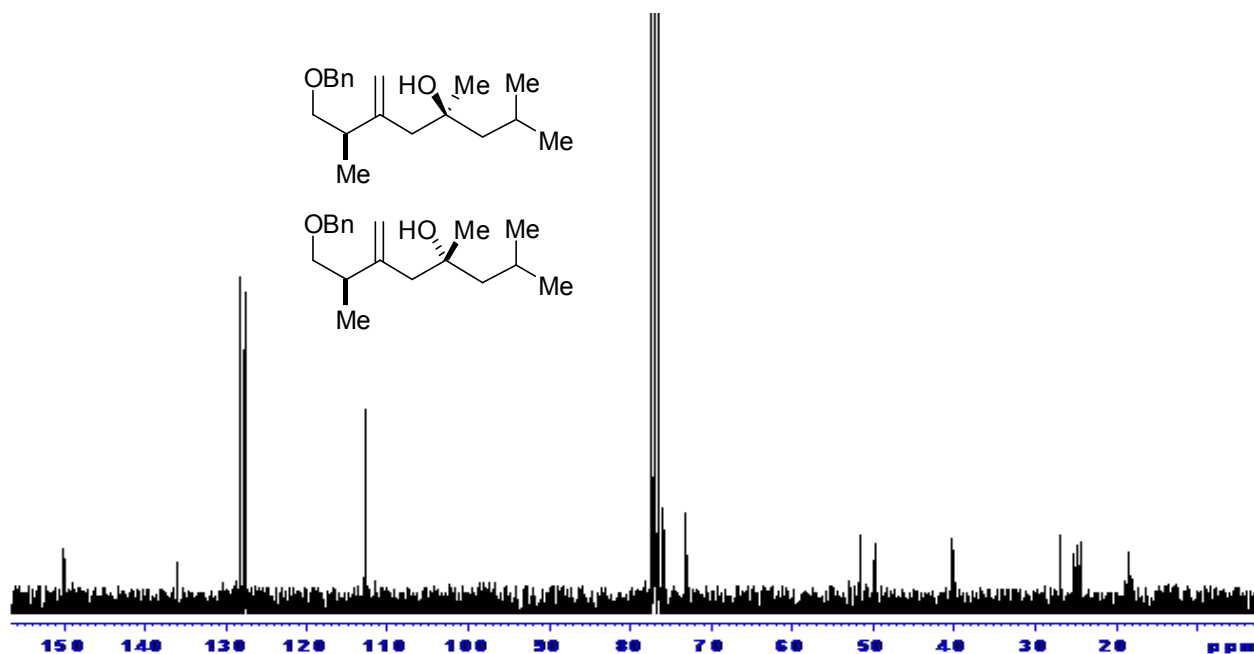
Anexo 34. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) do composto secundário 69.



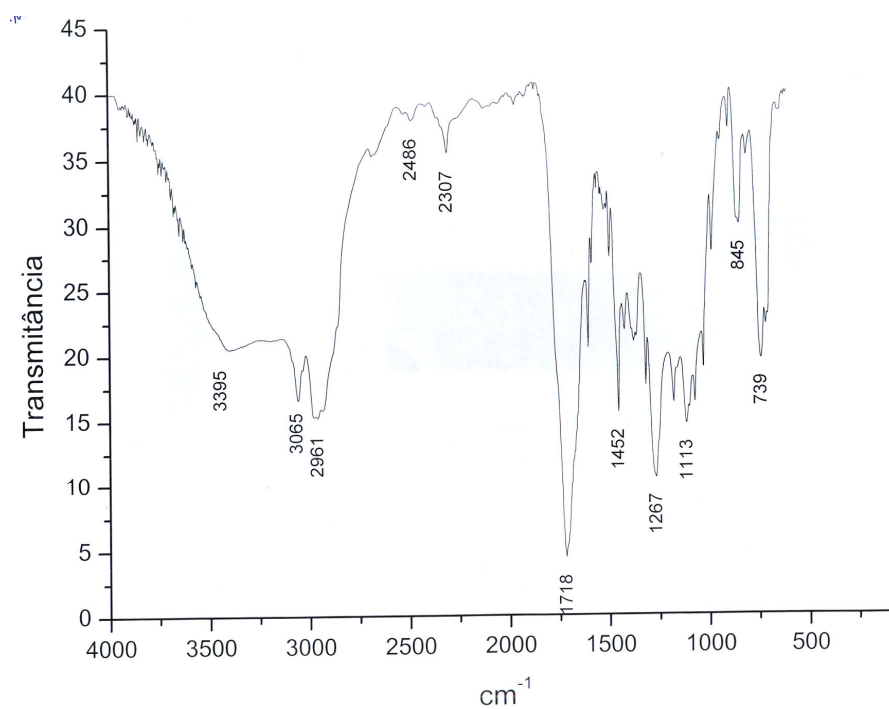
Anexo 35. Espectro de I.V. do composto secundário **69**.



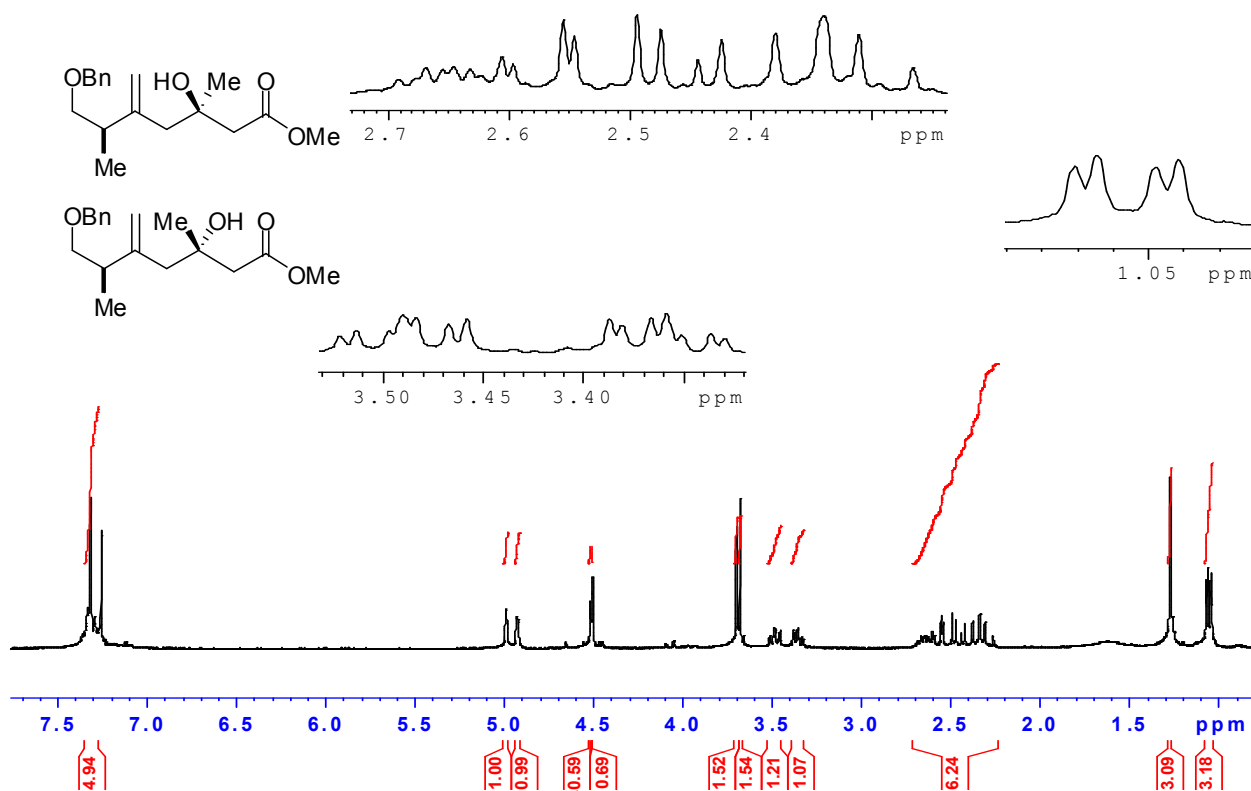
Anexo 36. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos compostos **71**.



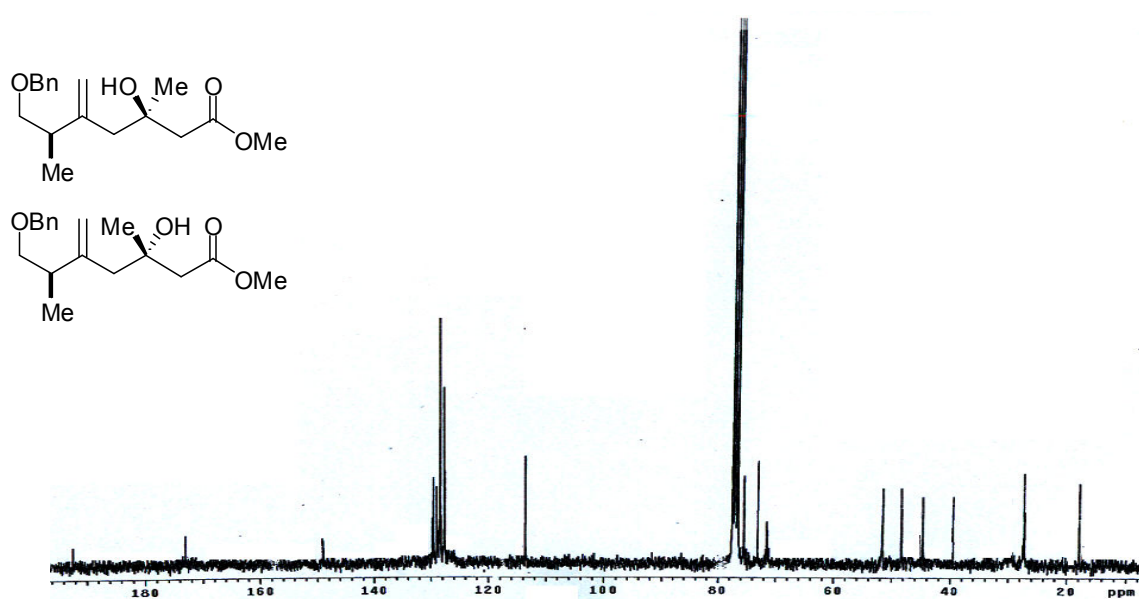
Anexo 37. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos compostos **71**.



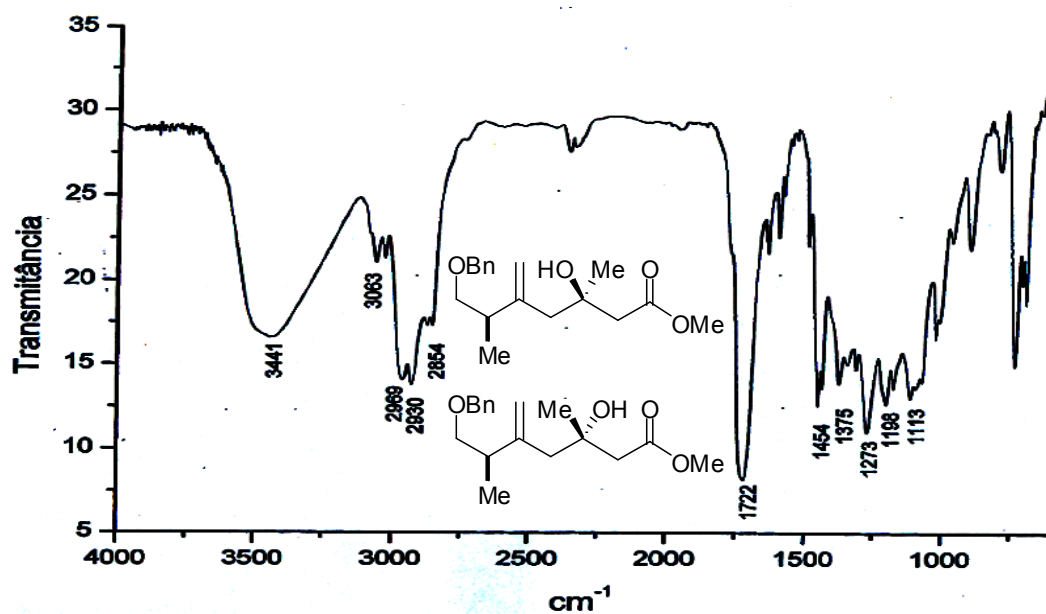
Anexo 38. Espectro de I.V. dos compostos **71**.



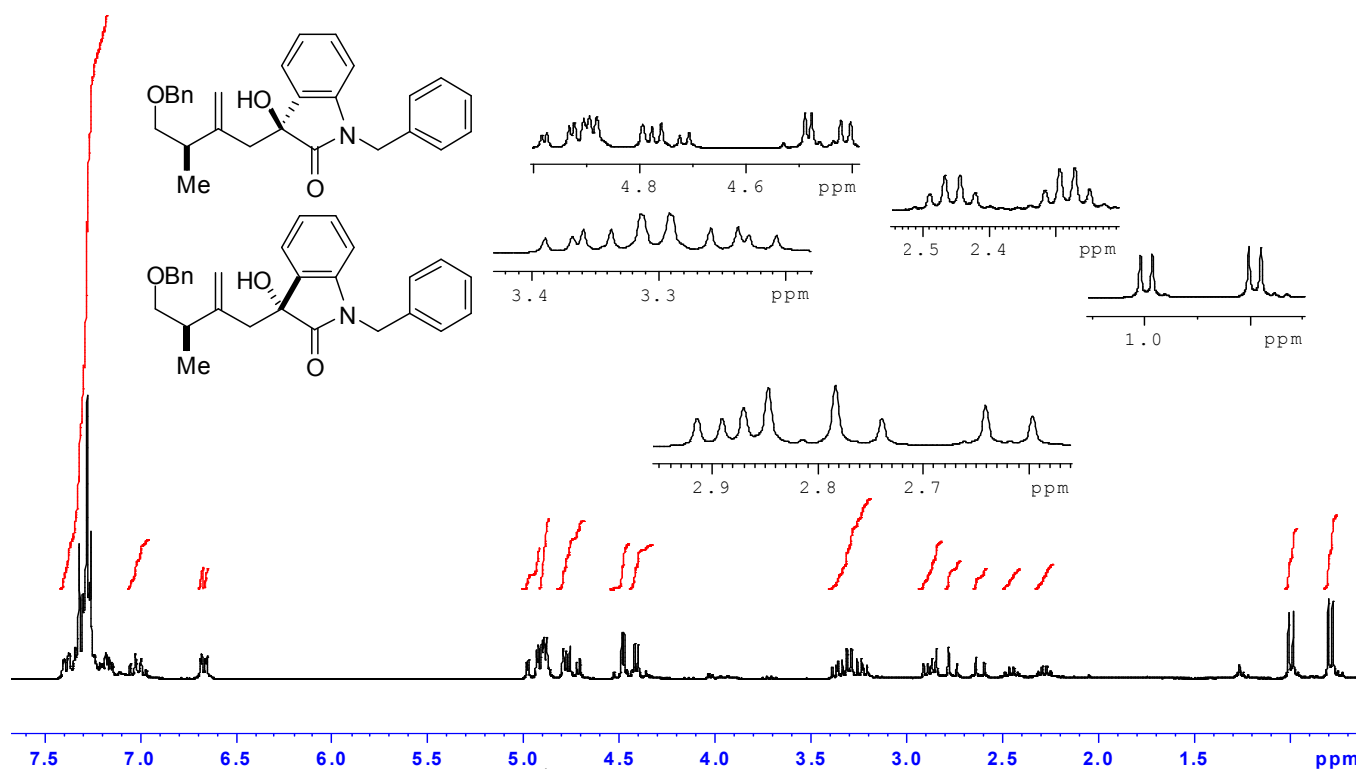
Anexo 39. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da mistura dos compostos **73**.



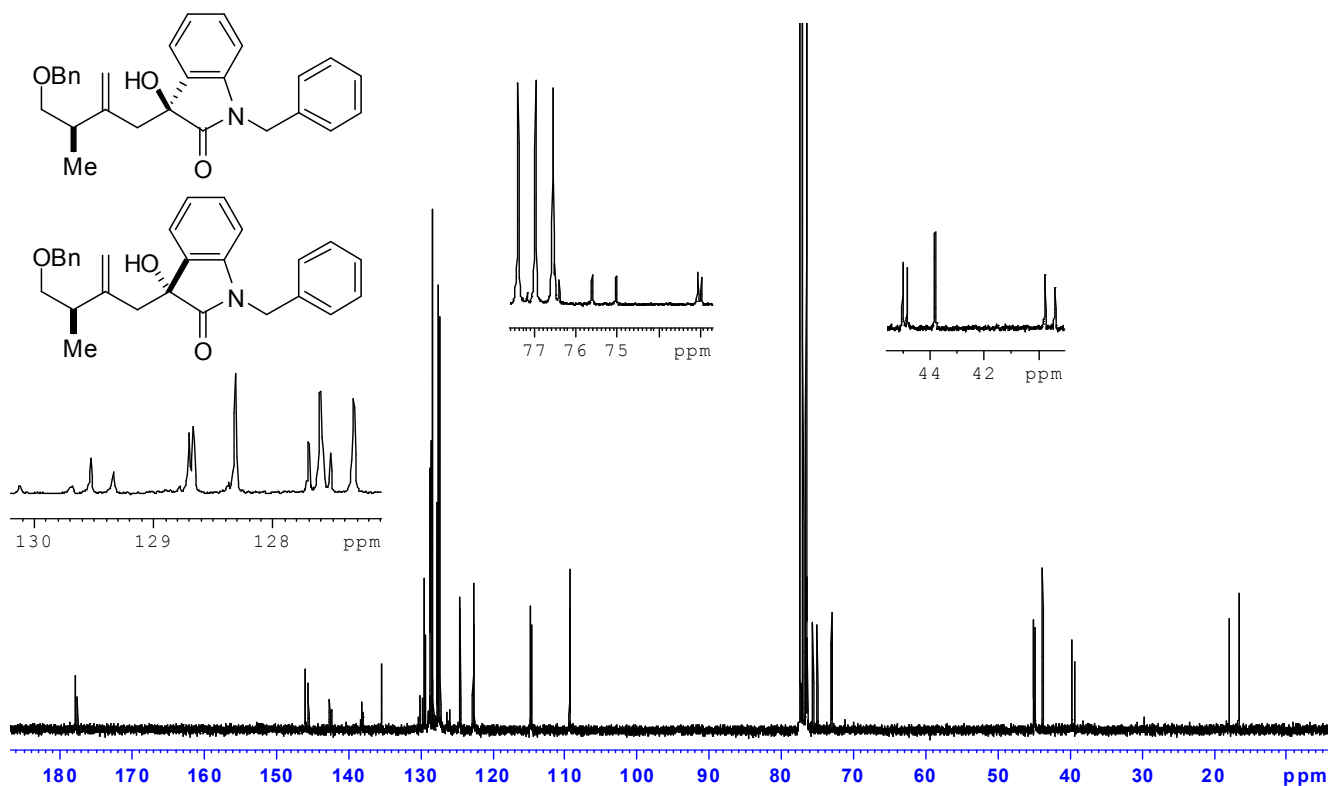
Anexo 40. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) da mistura dos compostos **73**.



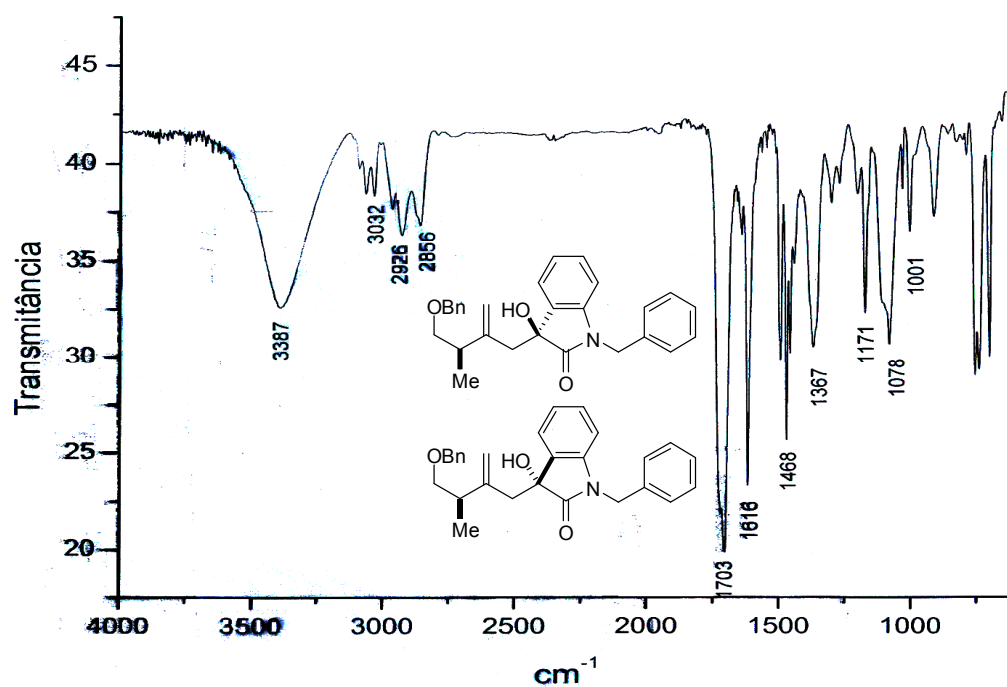
Anexo 41. Espectro de I.V. da mistura dos compostos **73**.



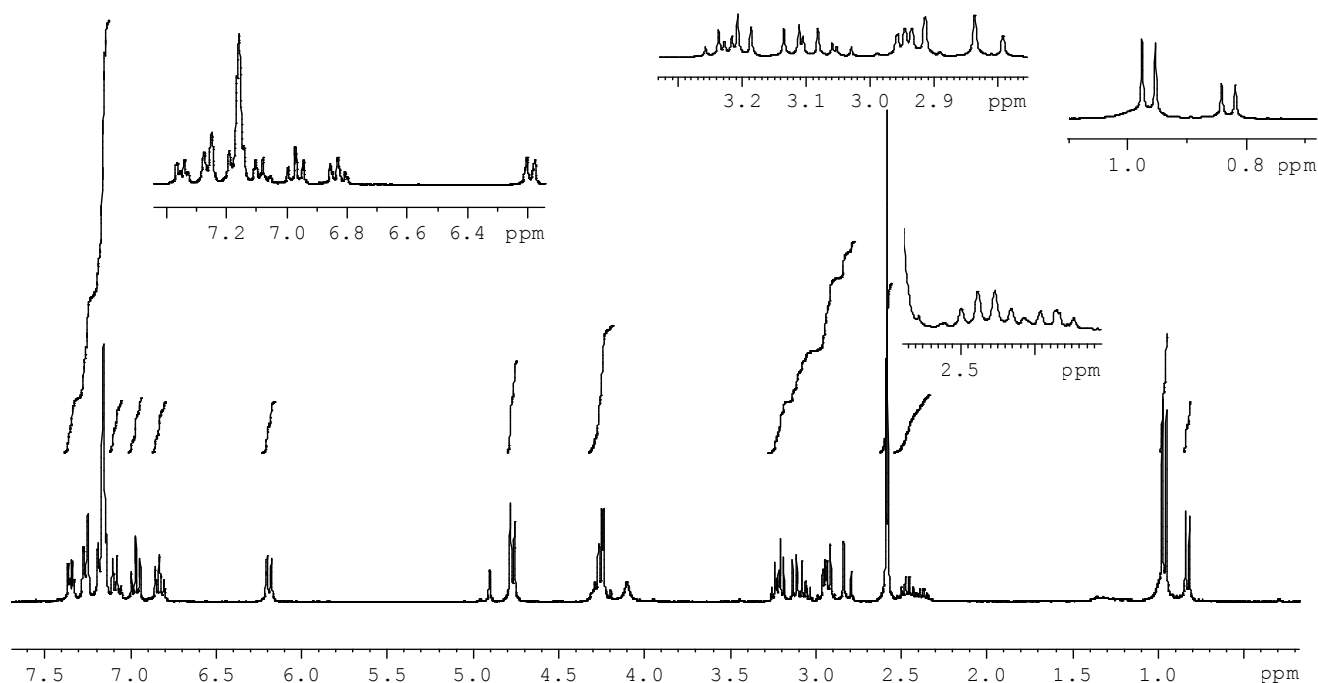
Anexo 42. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos compostos **75** e **76**.



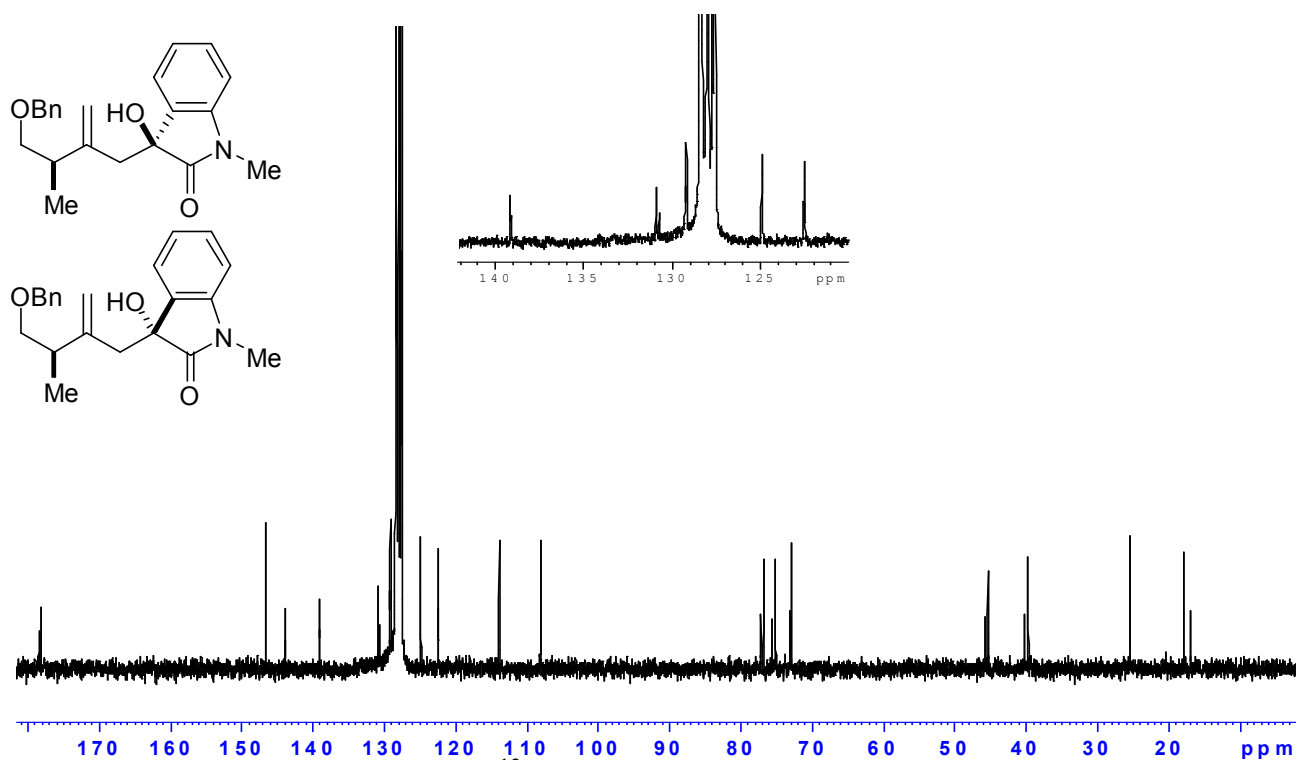
Anexo 43. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos compostos **75** e **76**.



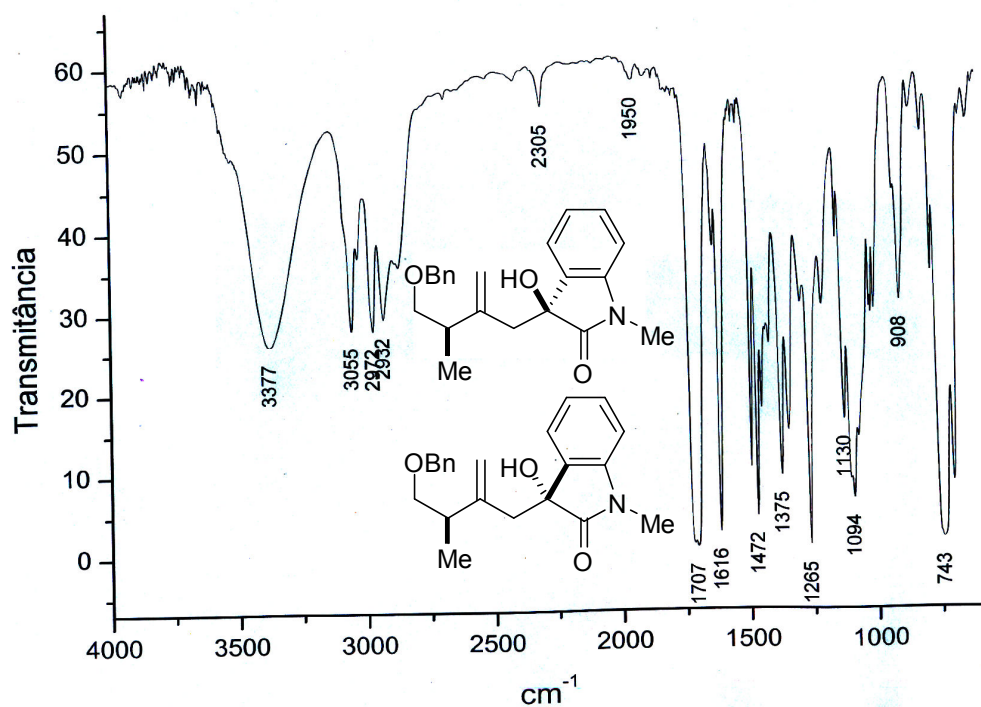
Anexo 44. Espectro de I.V. dos compostos **75** e **76**.



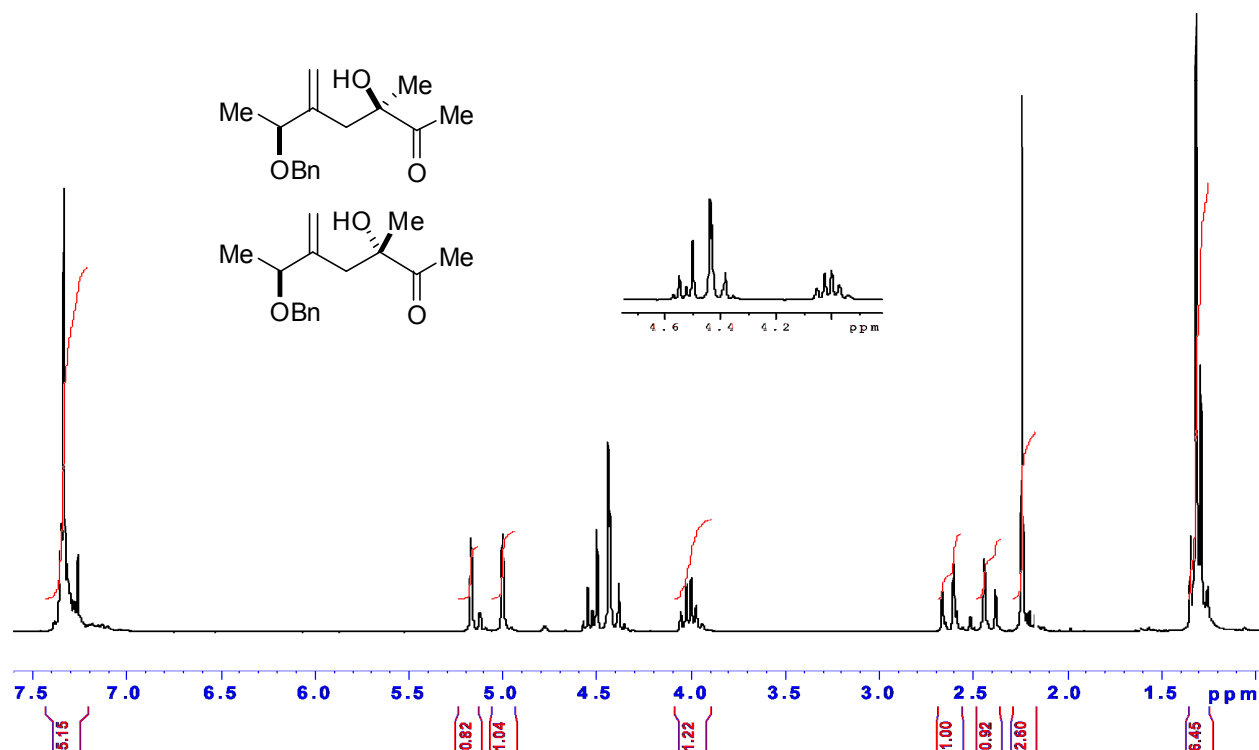
Anexo 45. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) da mistura dos compostos **78** e **79**.



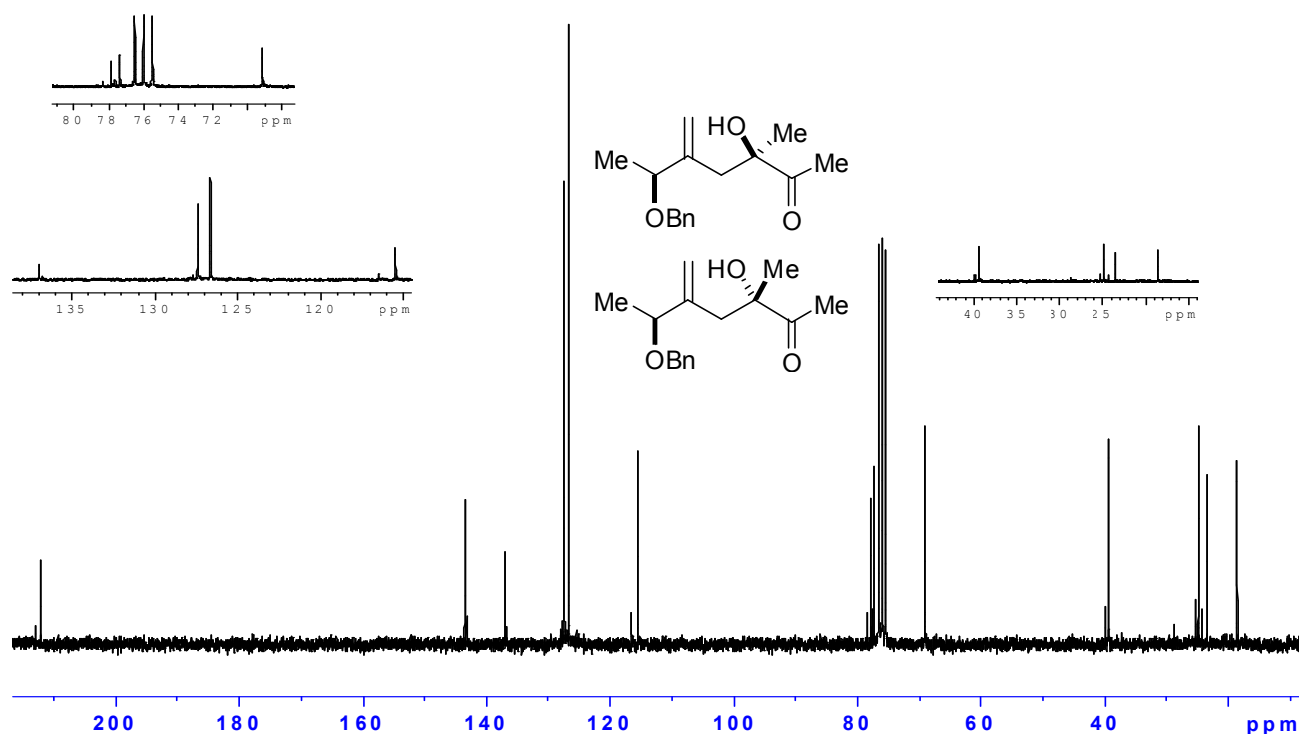
Anexo 46. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) da mistura dos compostos **78** e **79**.



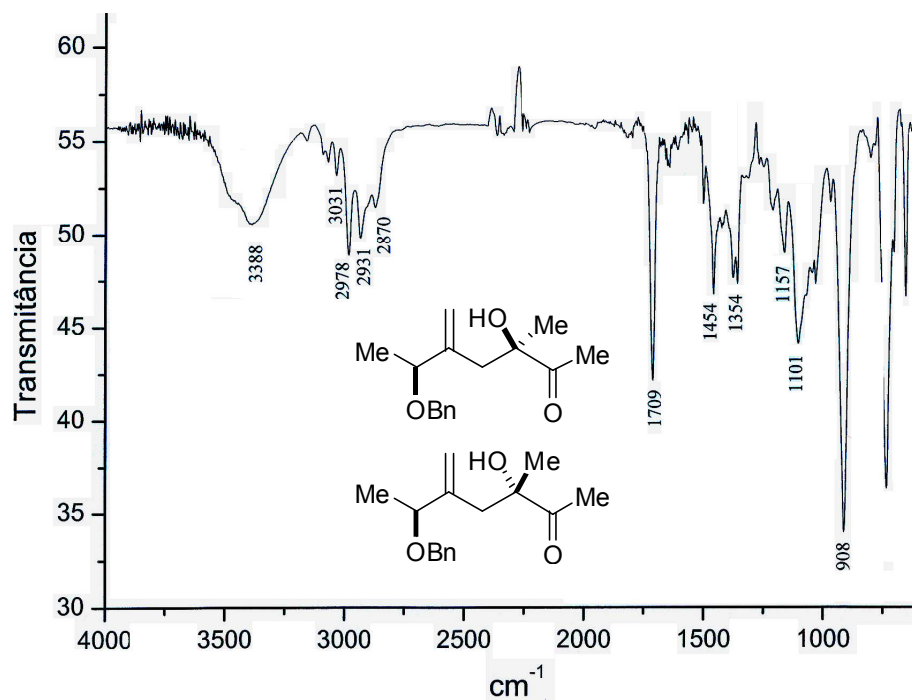
Anexo 47. Espectro de I.V. da mistura dos compostos **78** e **79**.



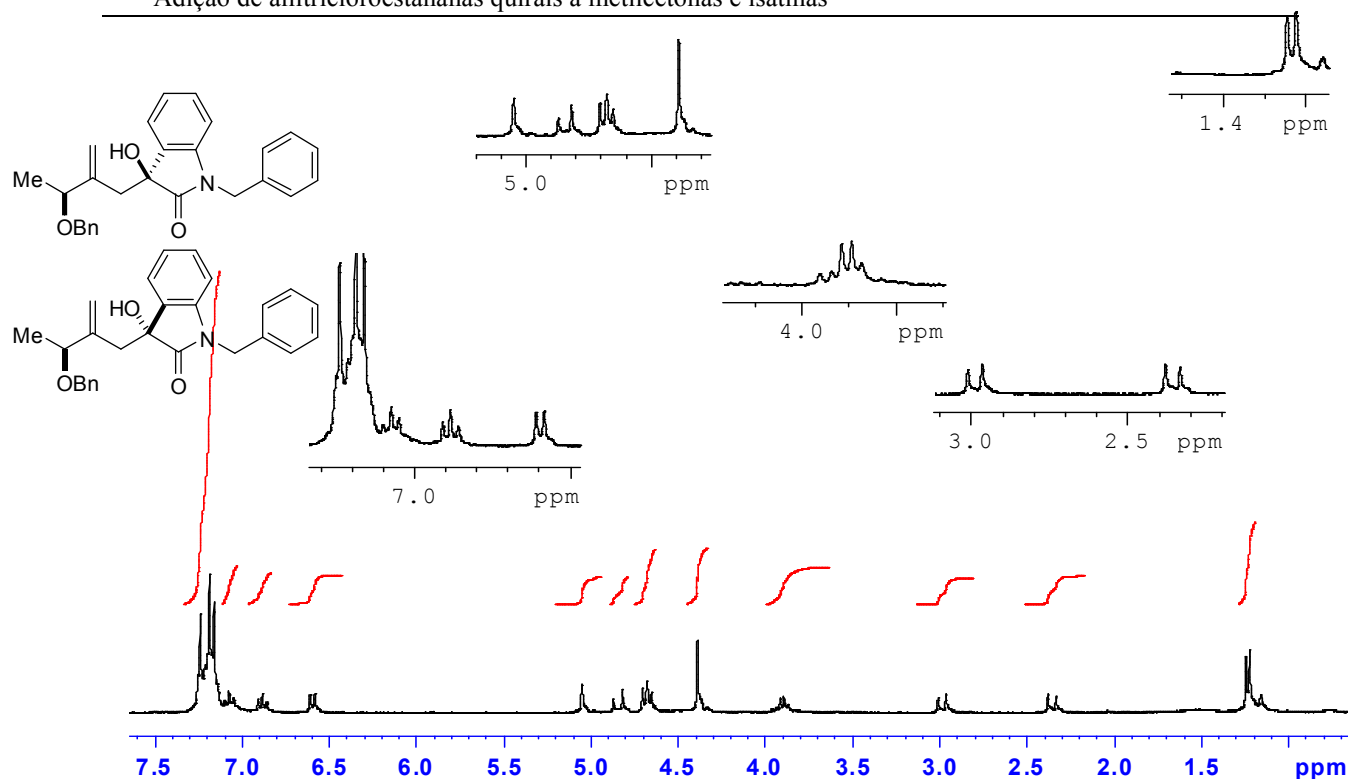
Anexo 48. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **82** e **83**.



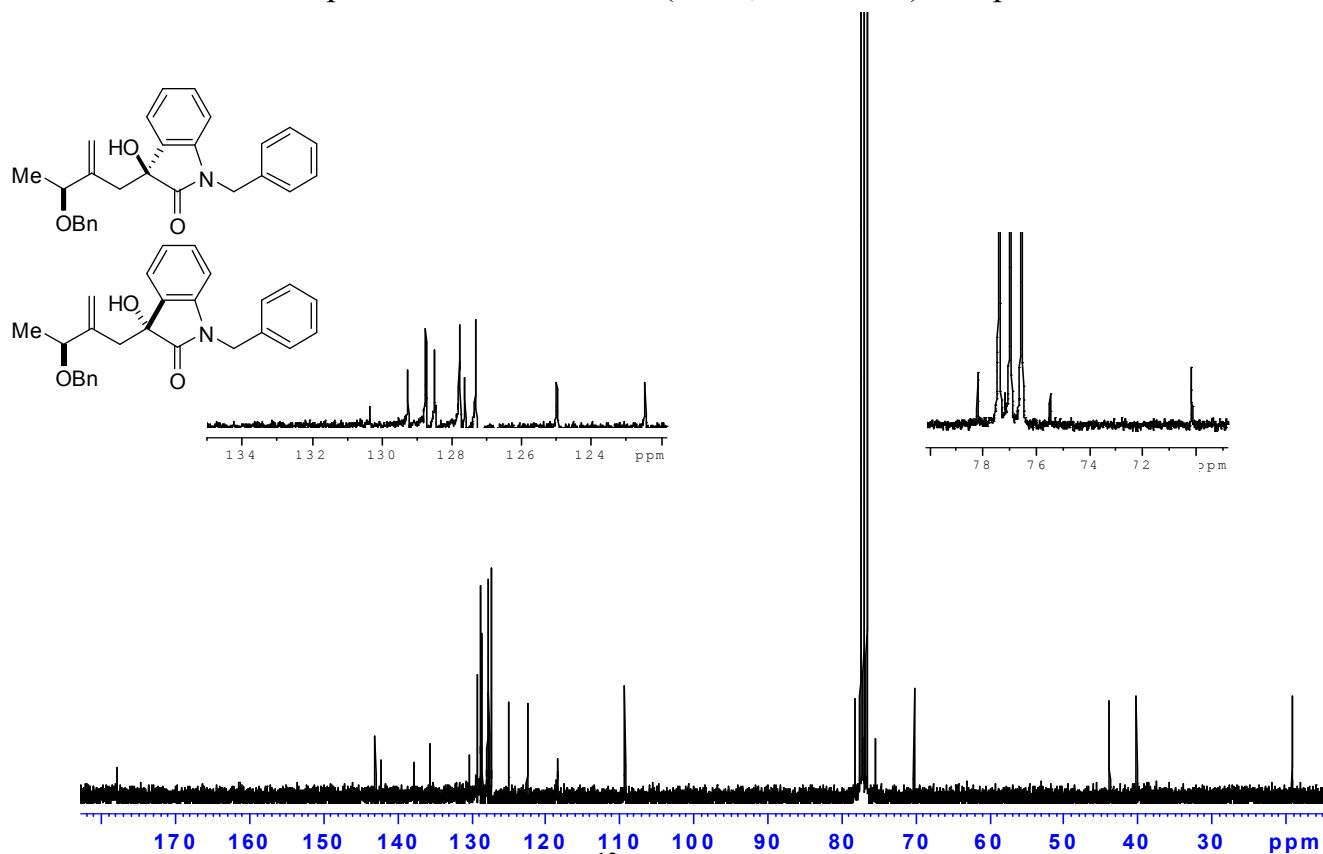
Anexo 49. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **82** e **83**.



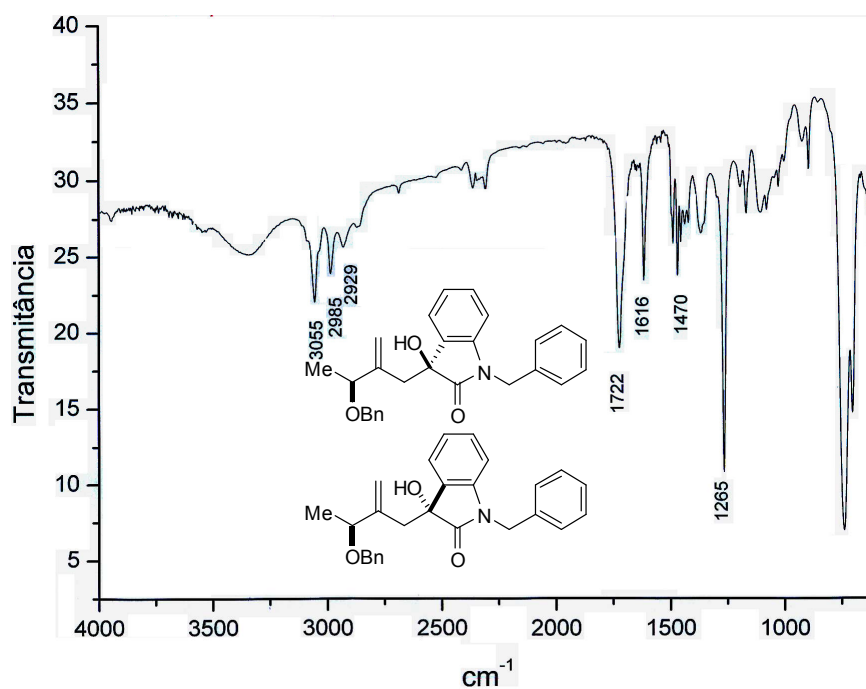
Anexo 50. Espectro de I.V. dos produtos **82** e **83**.



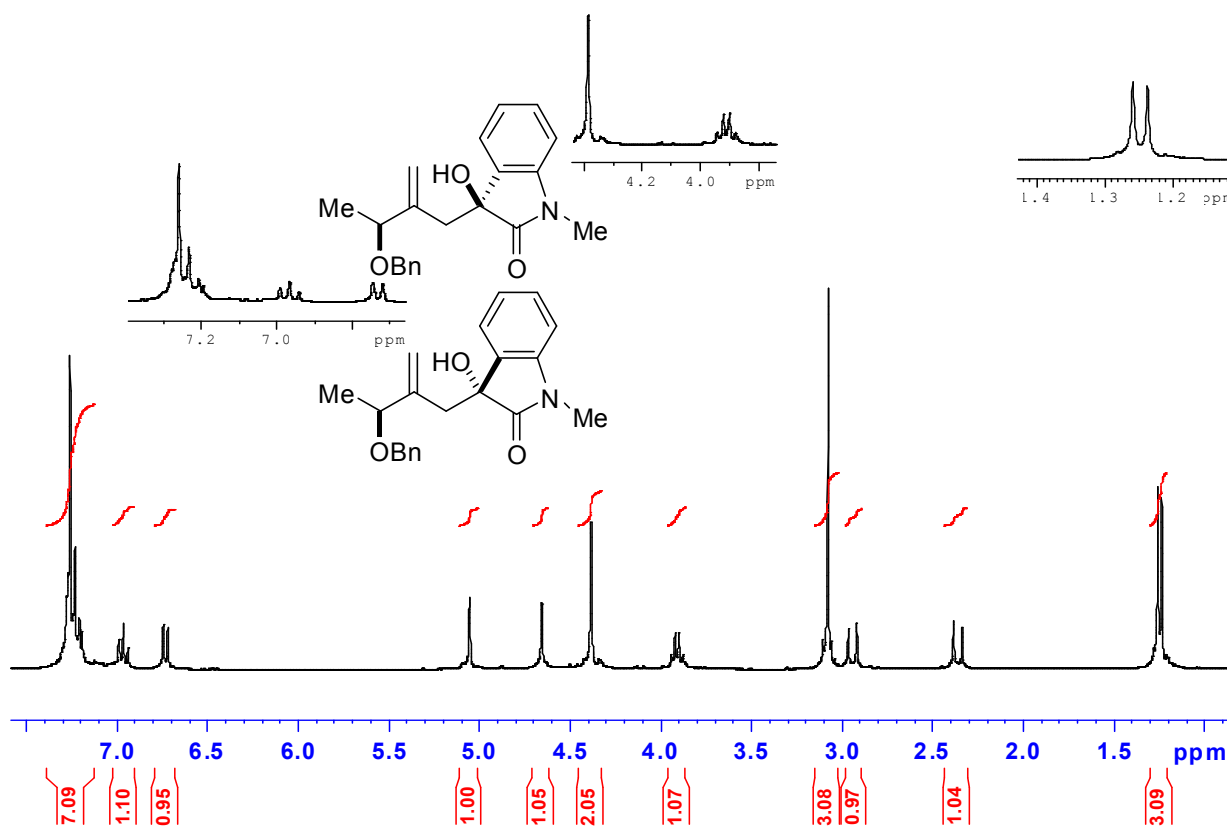
Anexo 51. Espectro de RMN de ^1H (C_6H_6 , 300 MHz) dos produtos **84** e **85**.



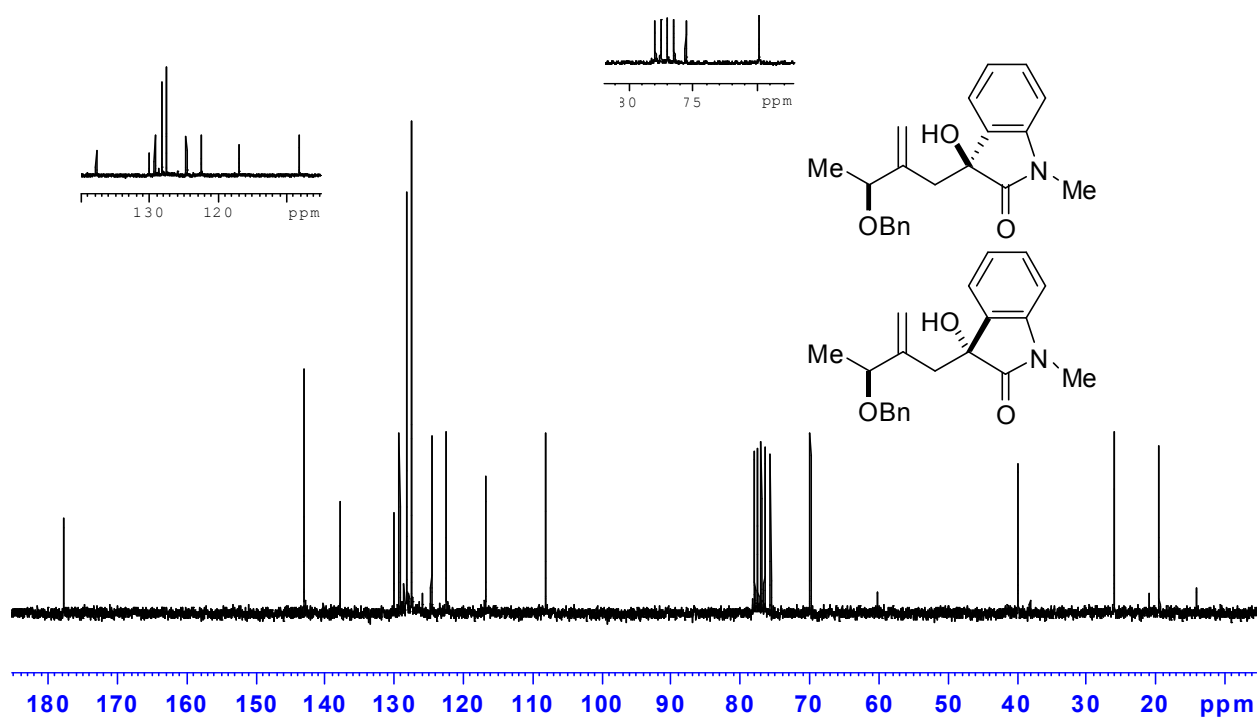
Anexo 52. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **84** e **85**.



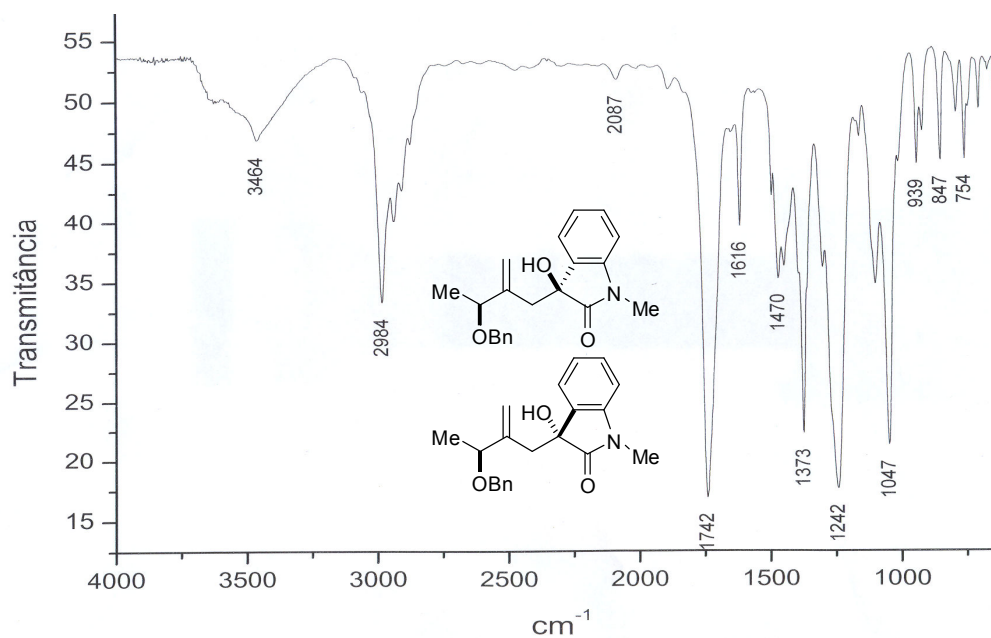
Anexo 53. Espectro de I.V. dos produtos **84** e **85**.



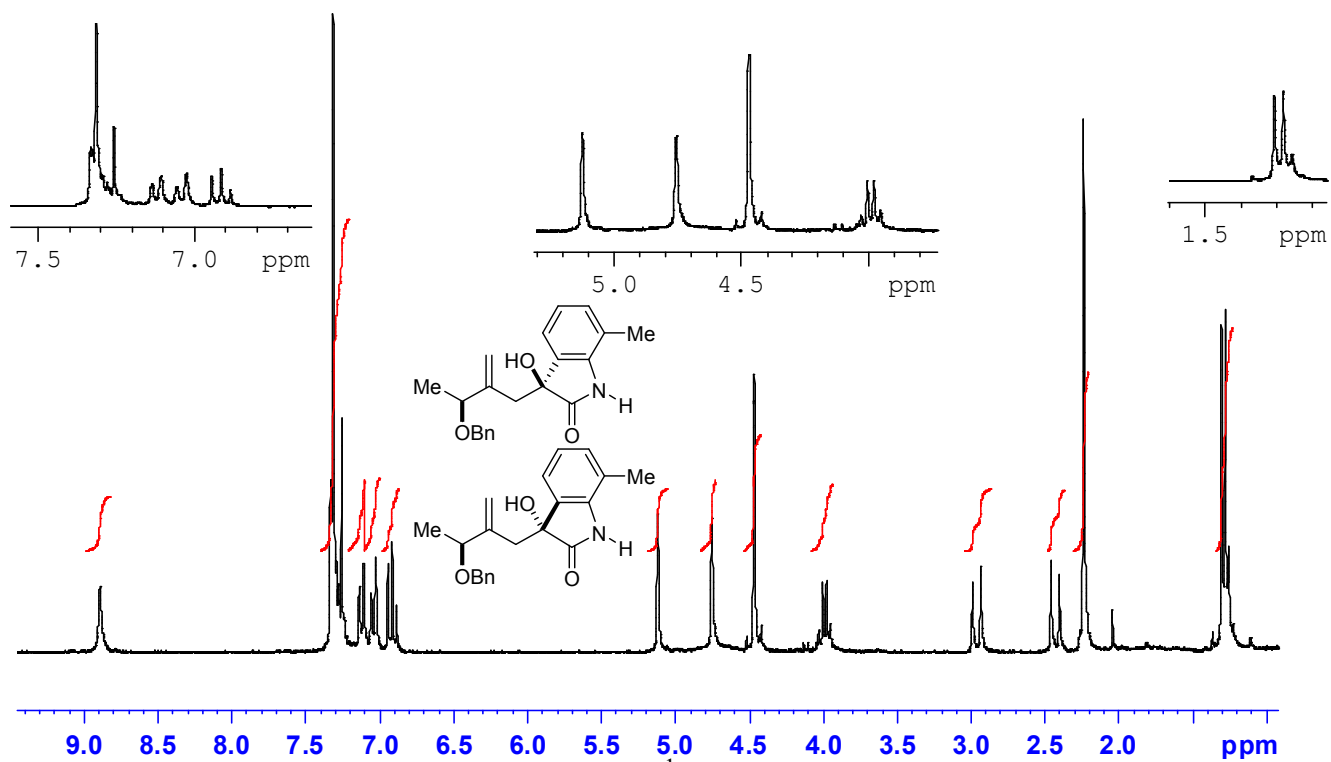
Anexo 54. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) dos produtos **86** e **87**.



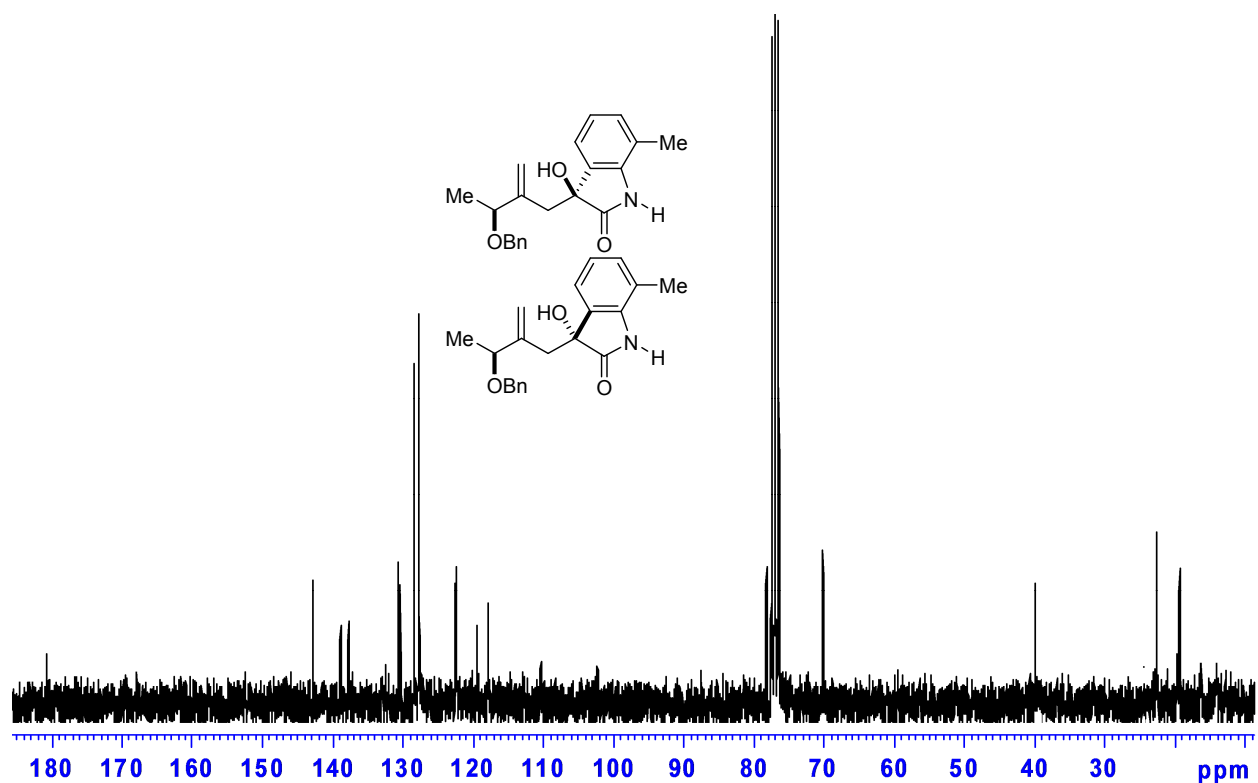
Anexo 55. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **86** e **87**.



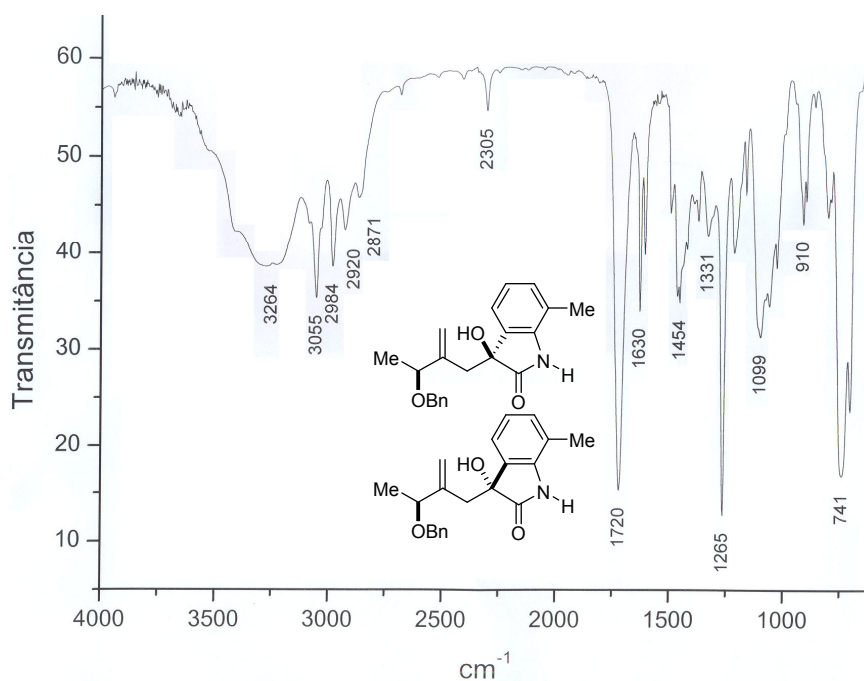
Anexo 56. Espectro de I.V. dos produtos **86** e **87**.



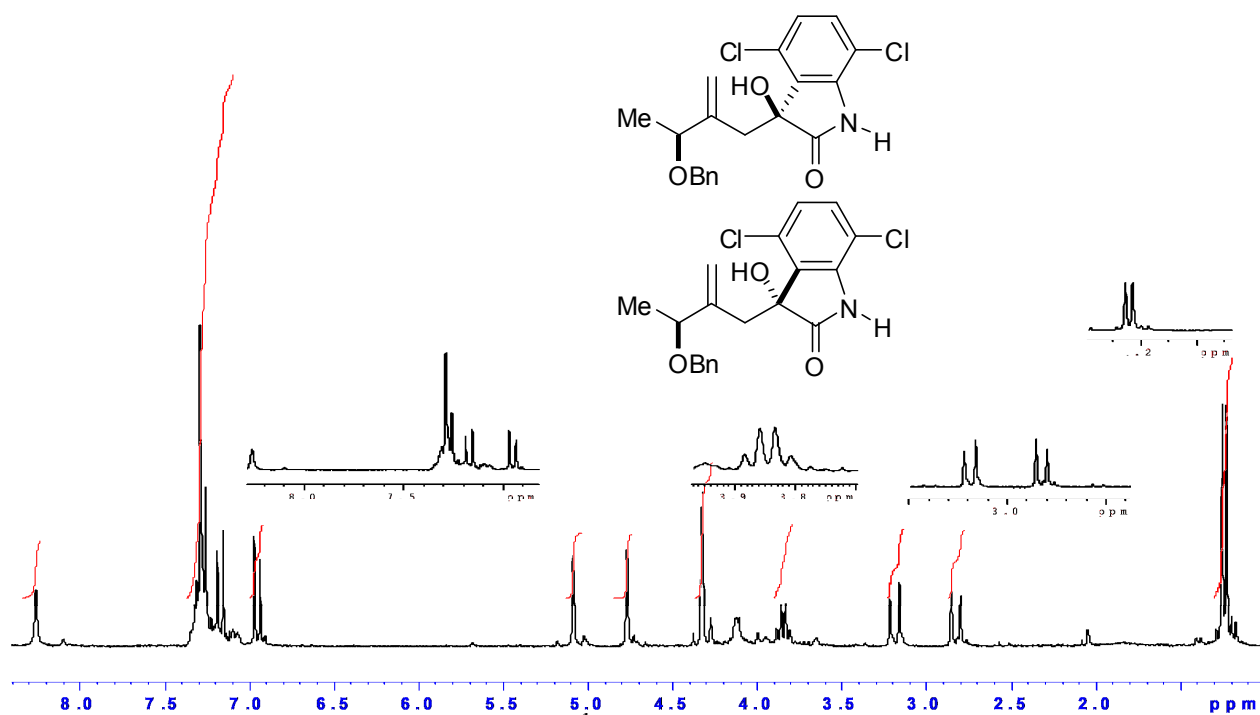
Anexo 57. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **89**.



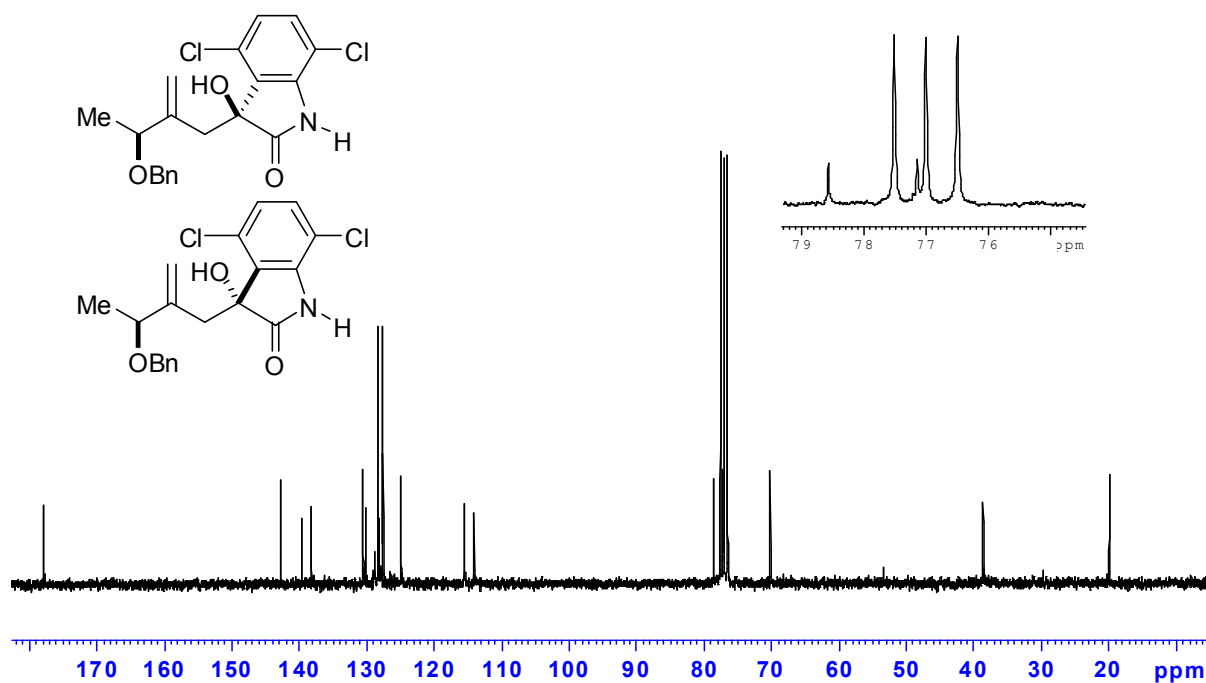
Anexo 58. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **89**.



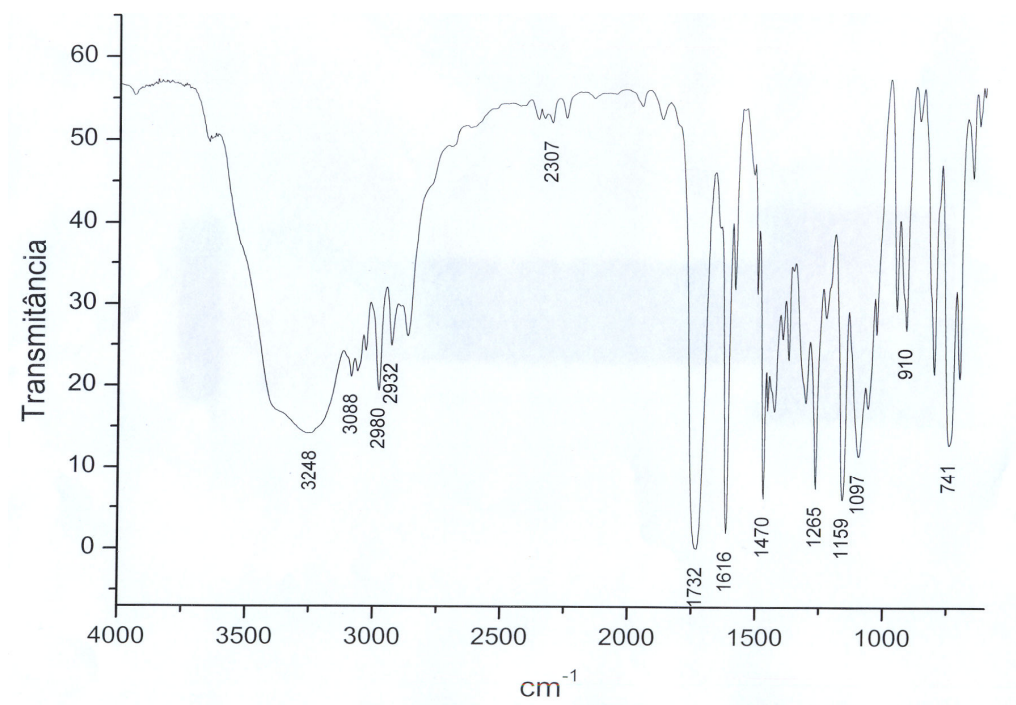
Anexo 59. Espectro de I.V. dos produtos **89**.



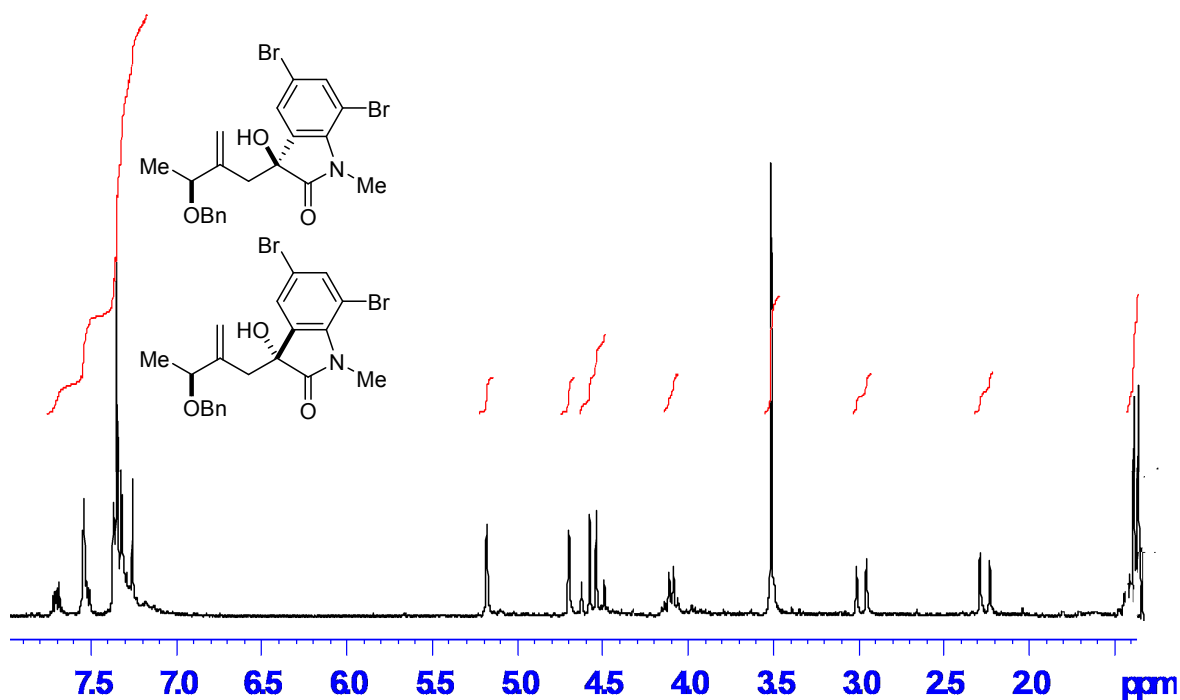
Anexo 60. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **91**.



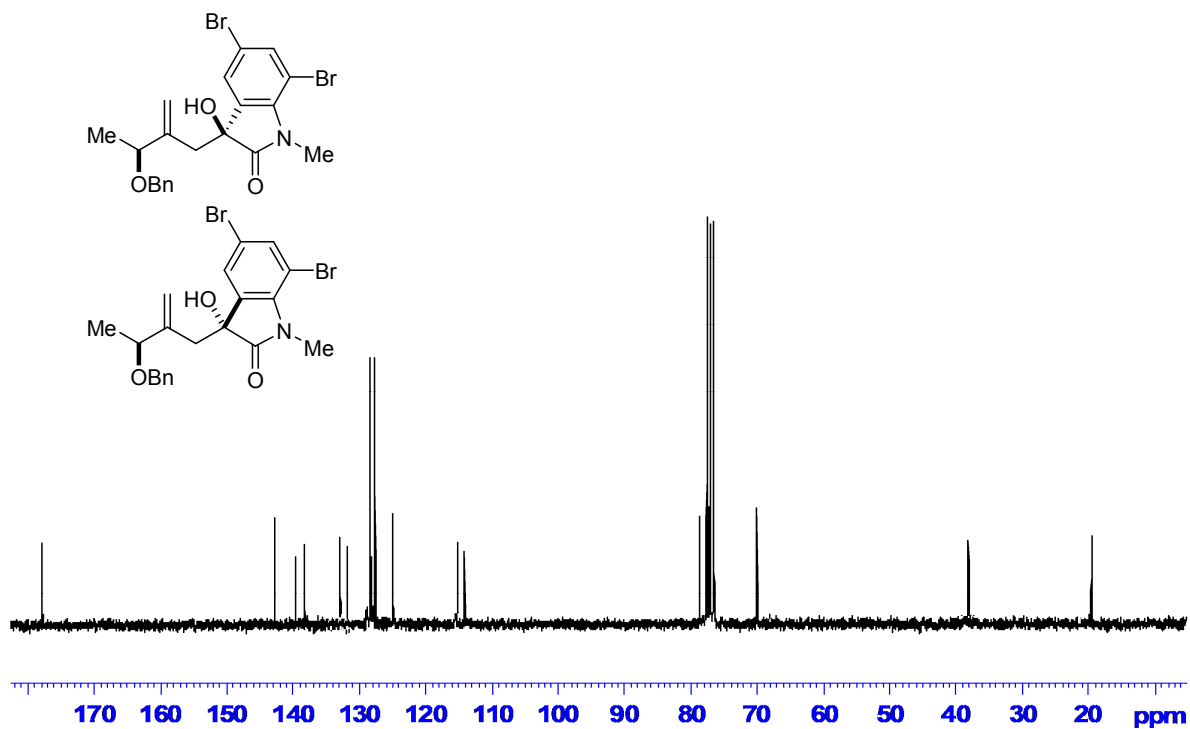
Anexo 61. Espectro de RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) dos produtos **91**.



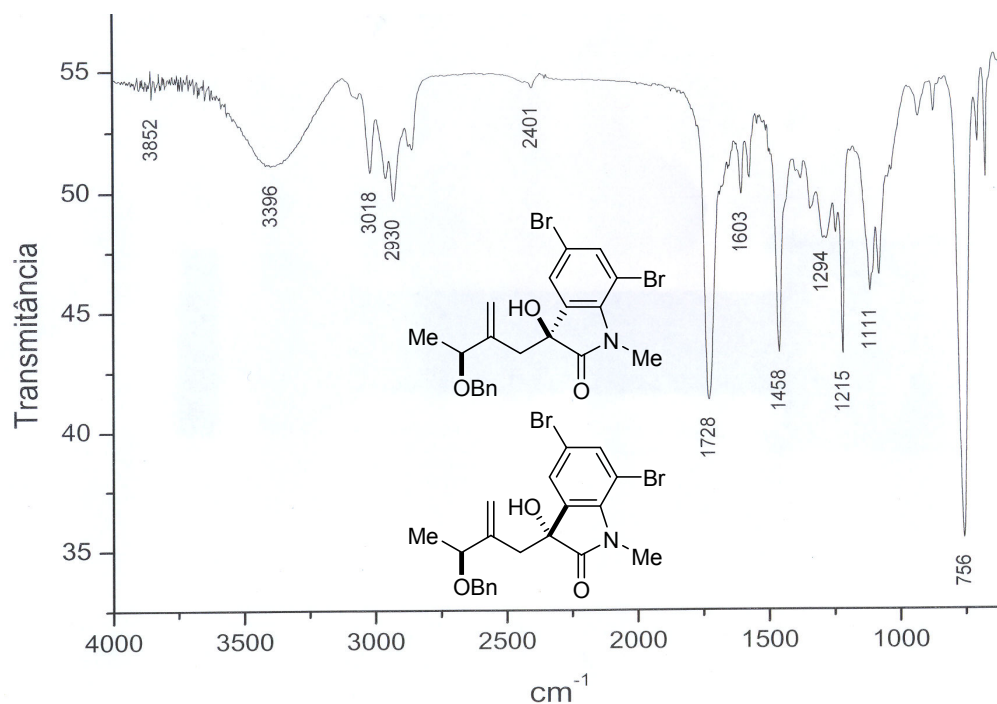
Anexo 62. Espectro de I.V. dos produtos **91**.



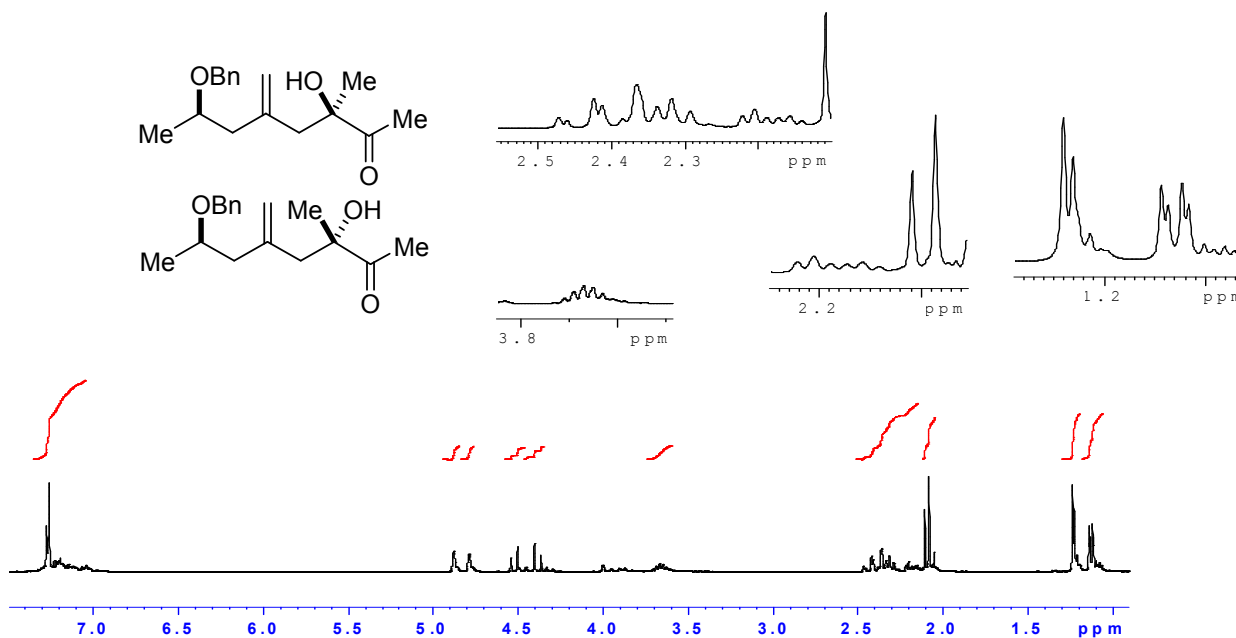
Anexo 63. Espectro de RMN de ^1H (C_6H_6 , 300 MHz) dos produtos **93**.



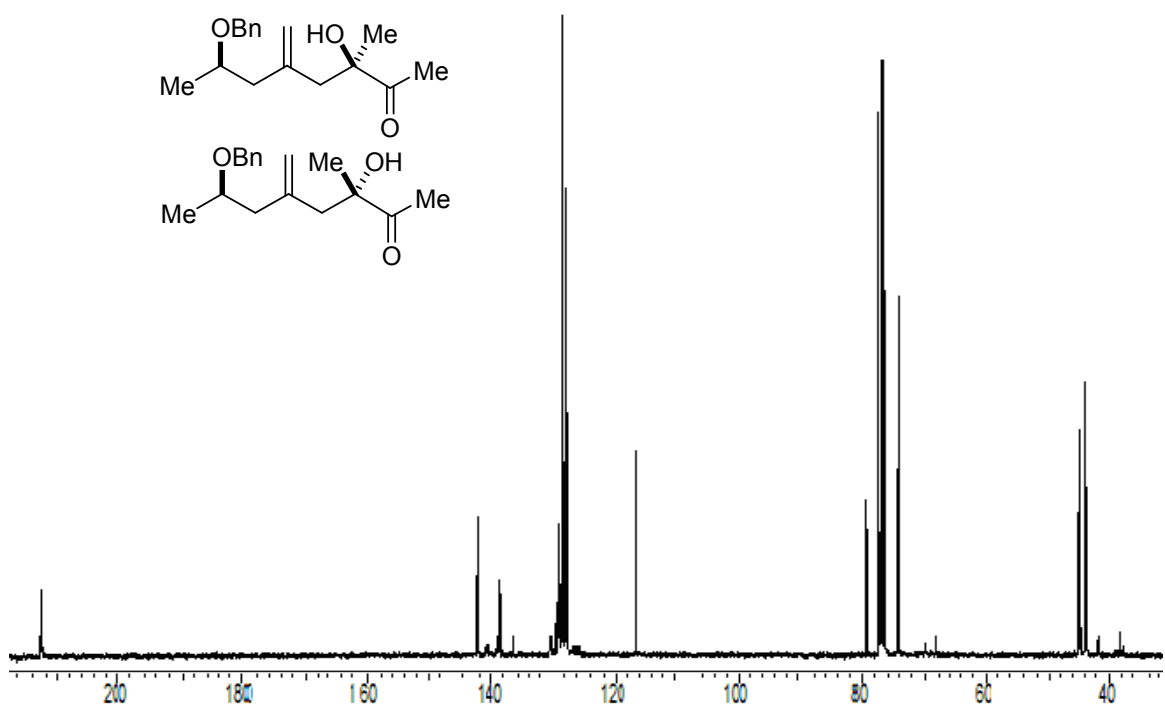
Anexo 64. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **93**.



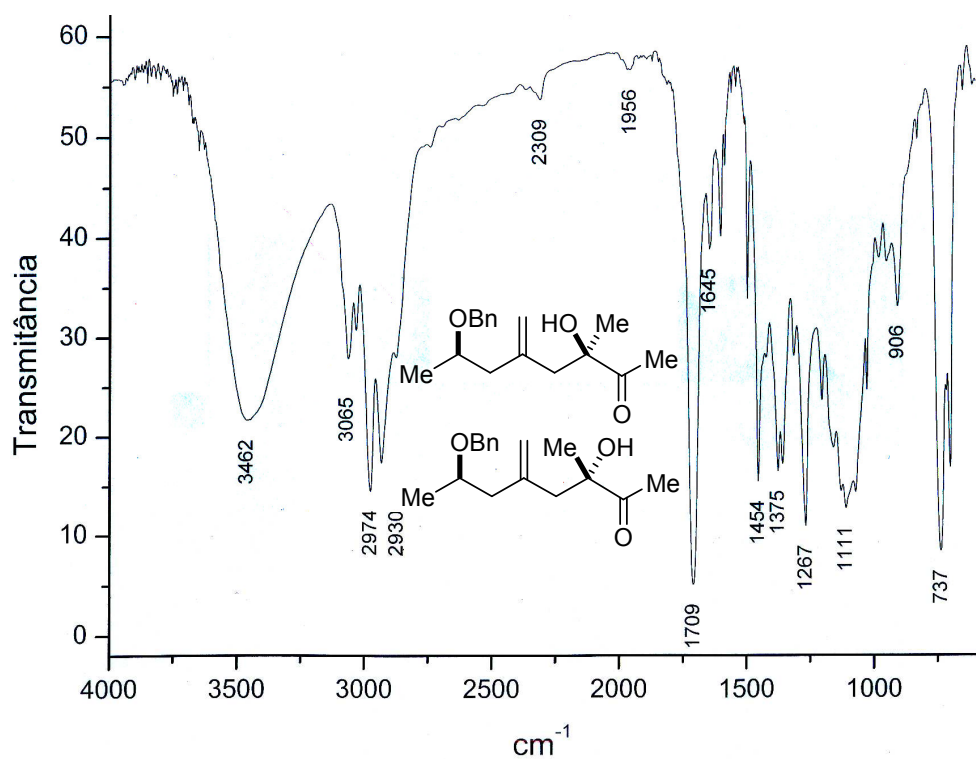
Anexo 65. Espectro de I.V. dos produtos **93**.



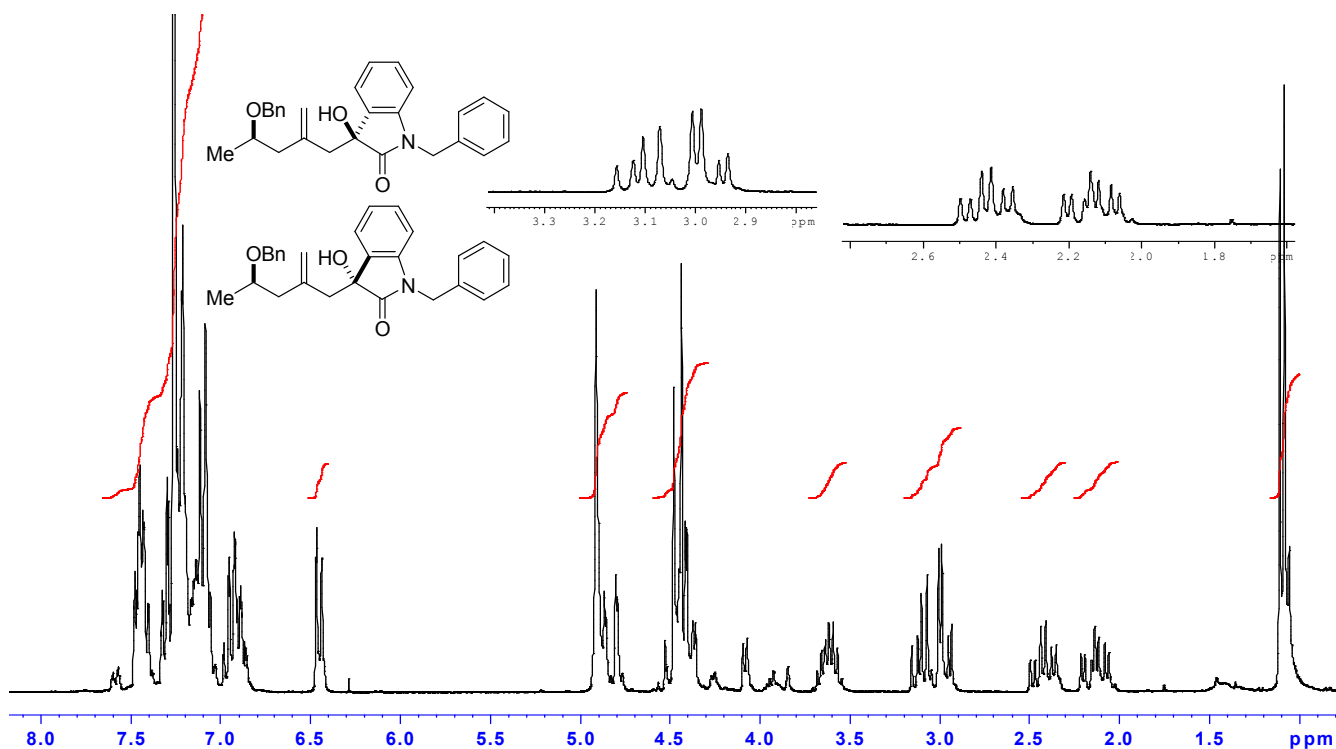
Anexo 66. Espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) dos produtos **94** e **95**.



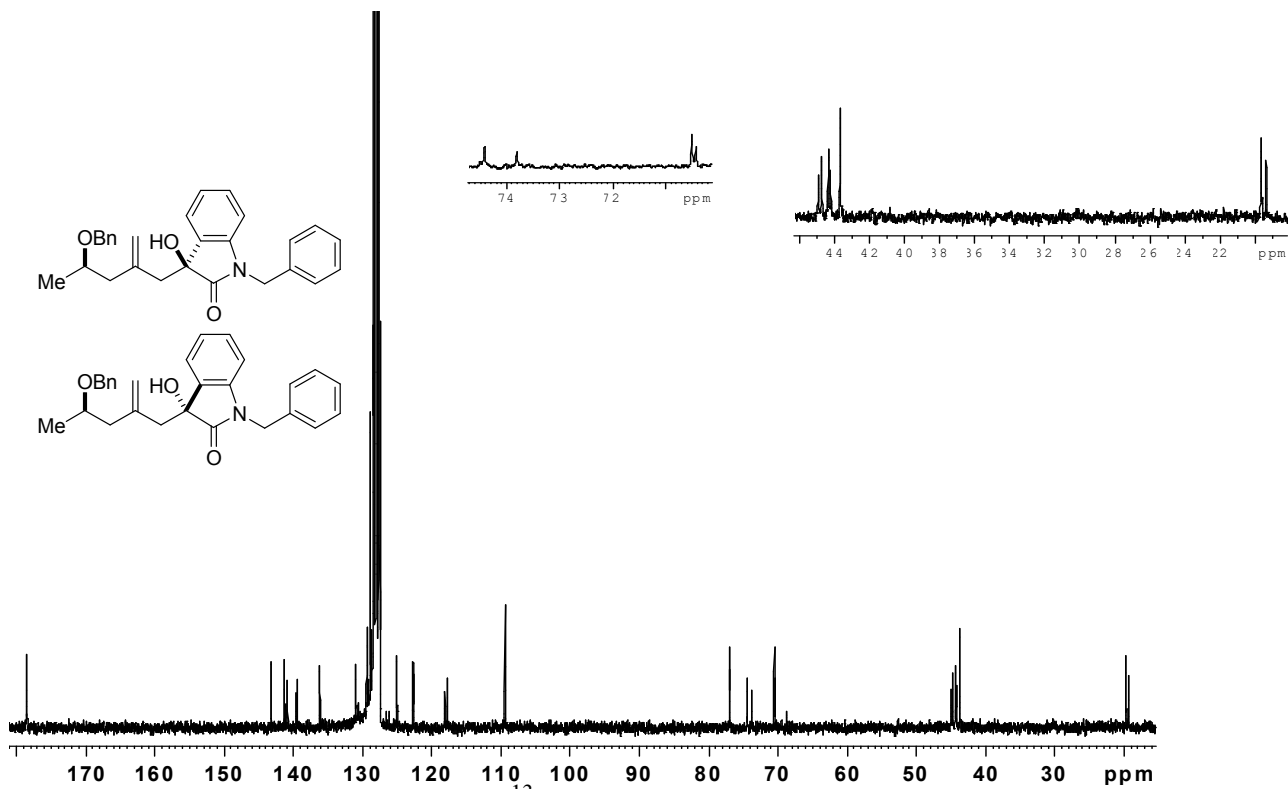
Anexo 67. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **94** e **95**.



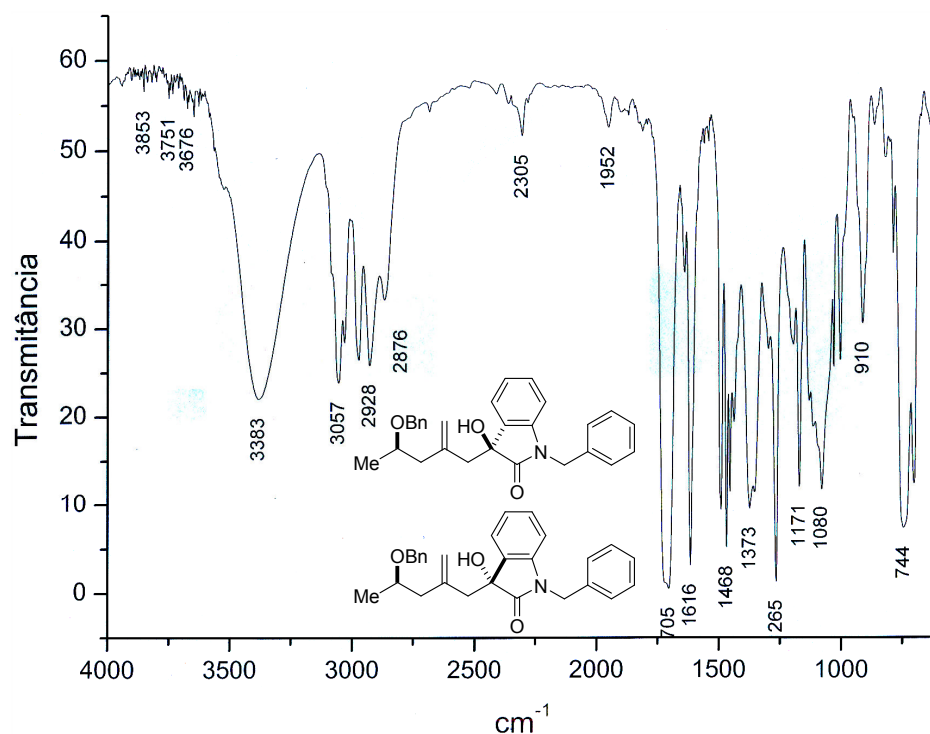
Anexo 68. Espectro de I.V. dos produtos **94** e **95**.



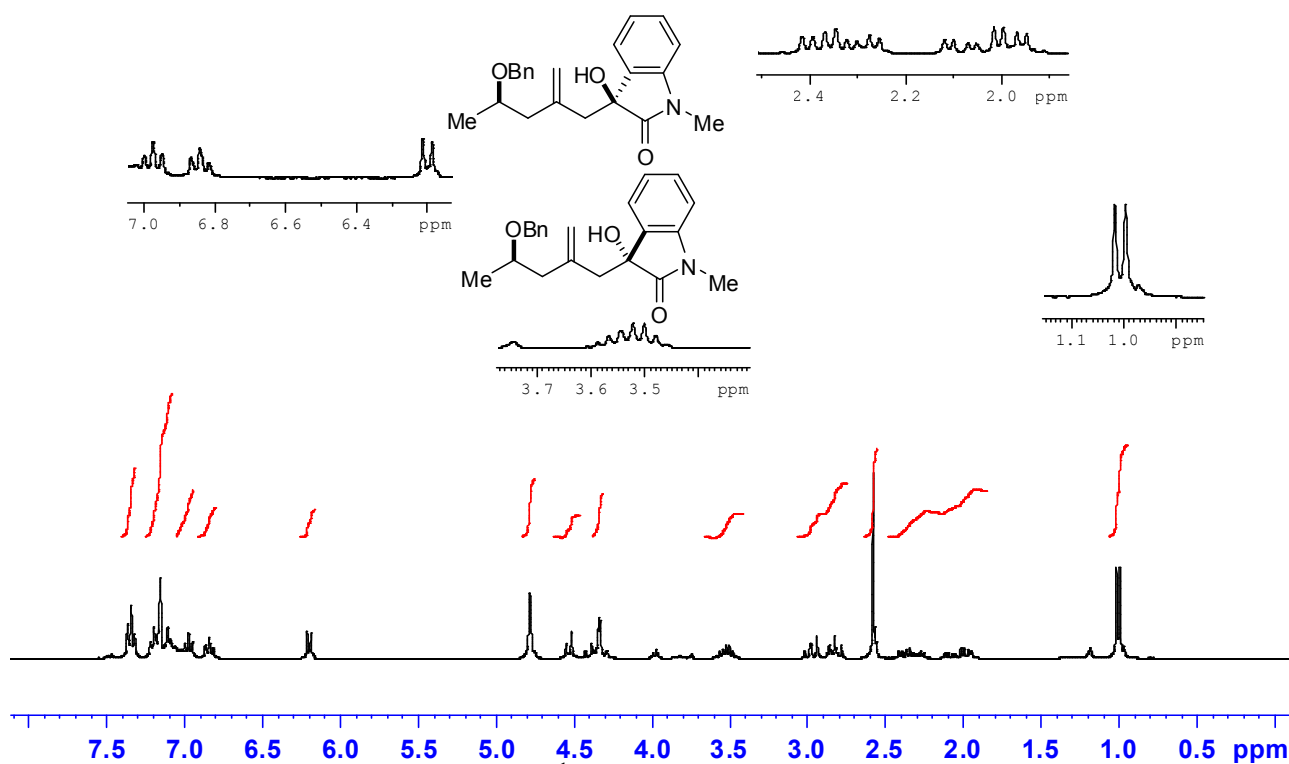
Anexo 69. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) dos produtos **96** e **97**.



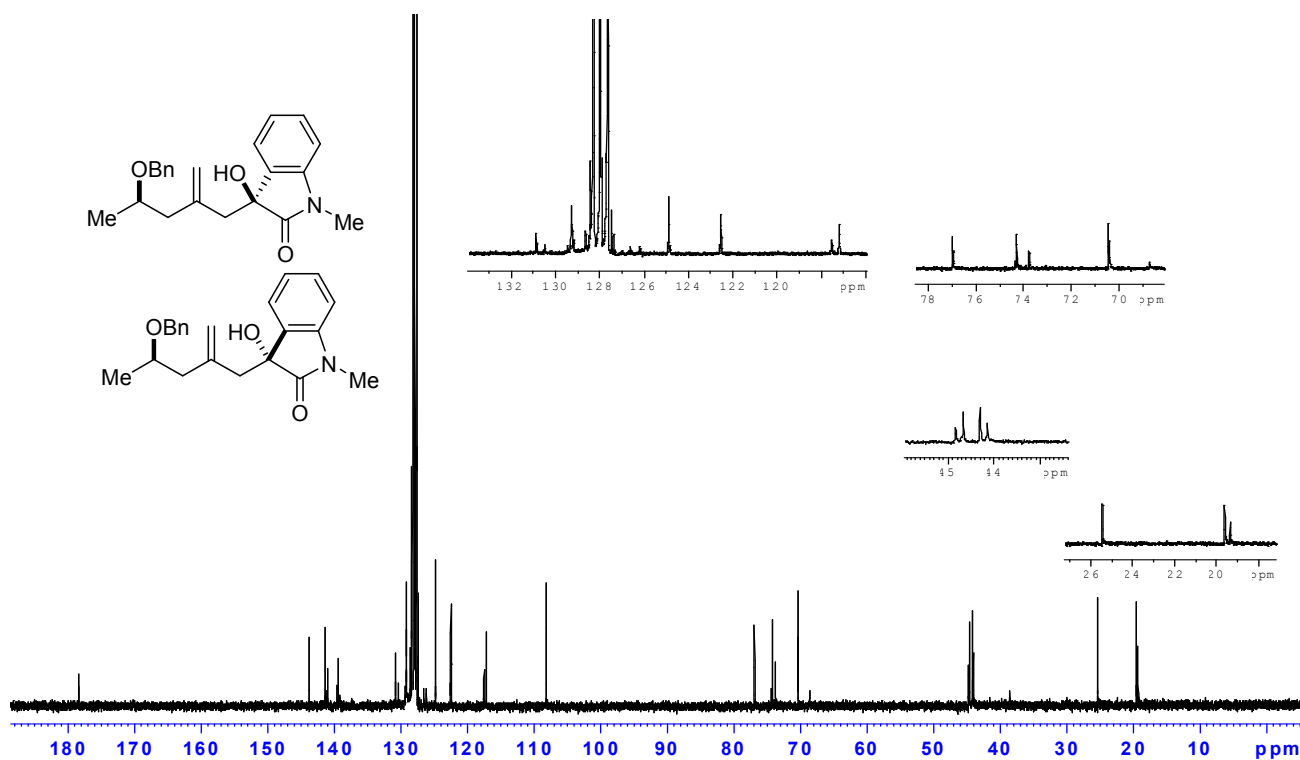
Anexo 70. Espectro de RMN de ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz) dos produtos **96** e **97**.



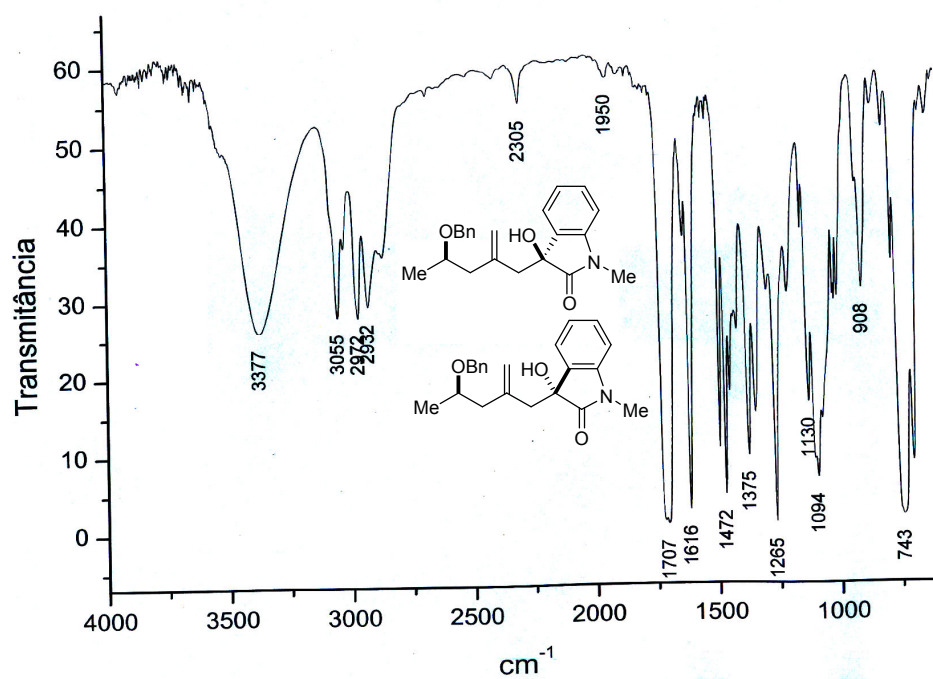
Anexo 71. Espectro de I.V. dos produtos **96** e **97**.



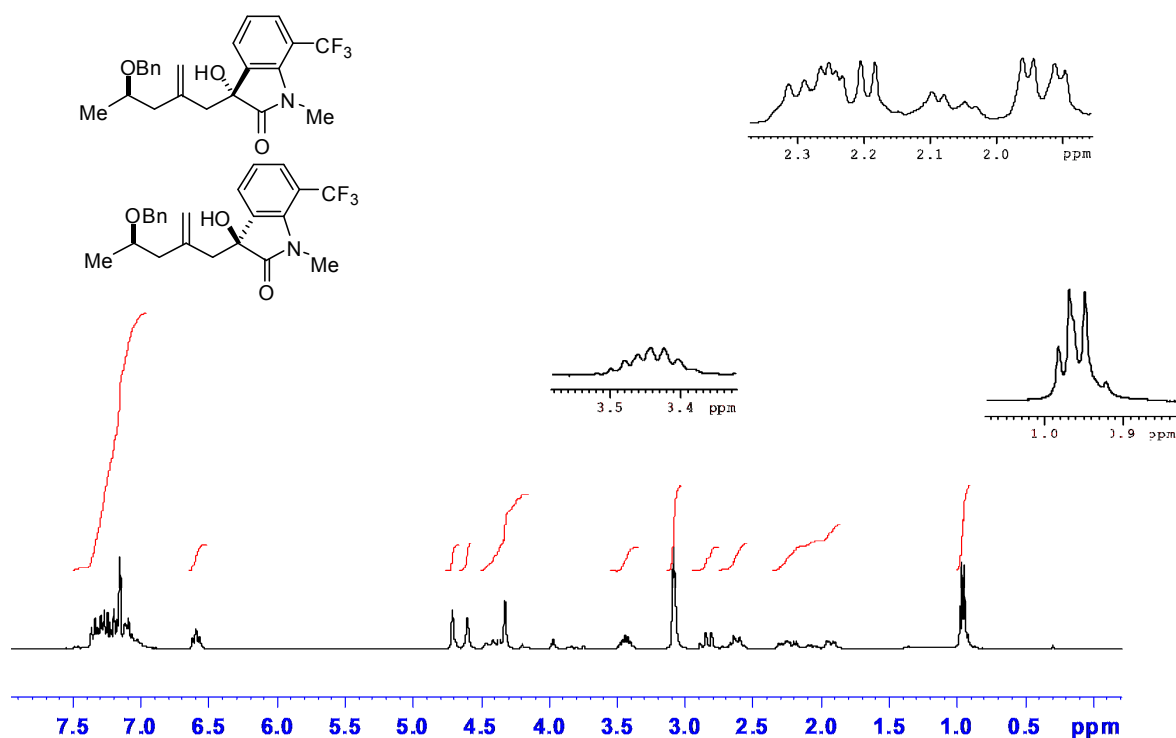
Anexo 72. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) dos produtos **98** e **99**.



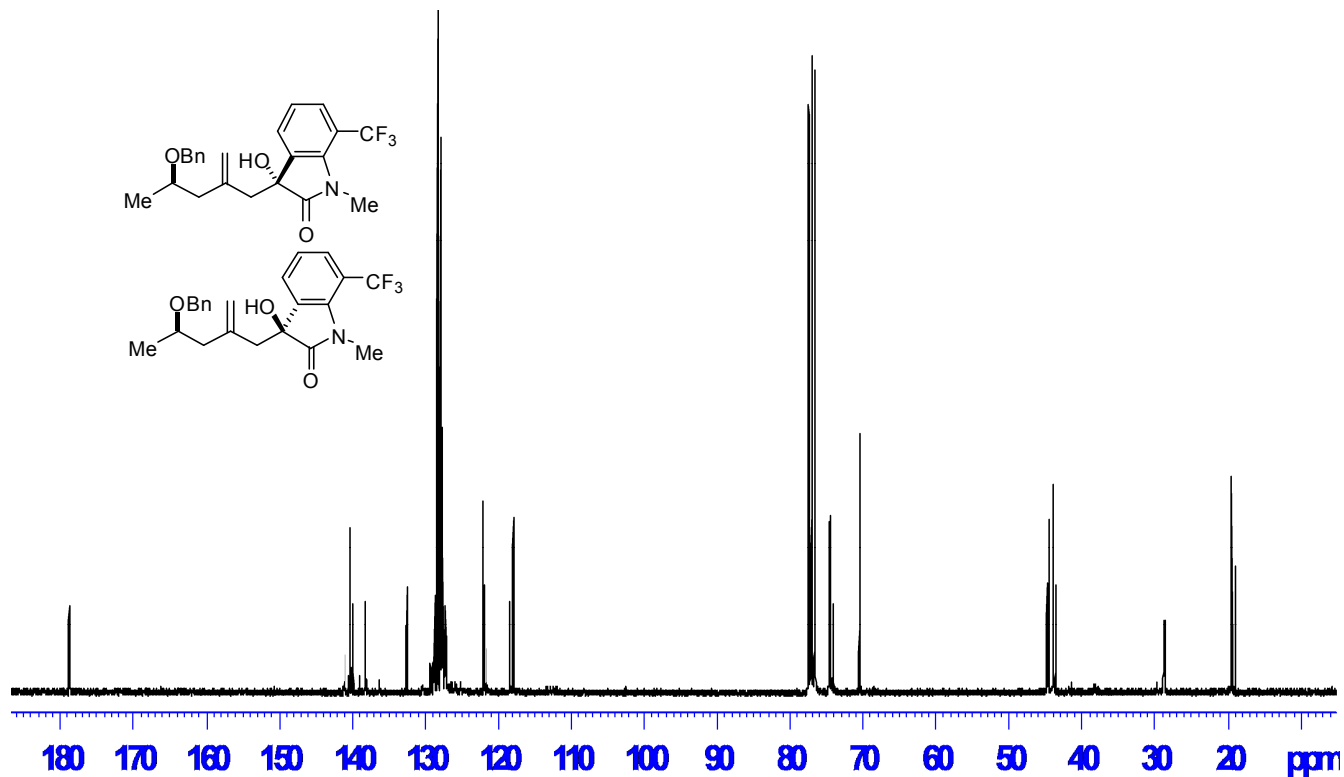
Anexo 73. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 75 MHz) dos produtos **98** e **99**.



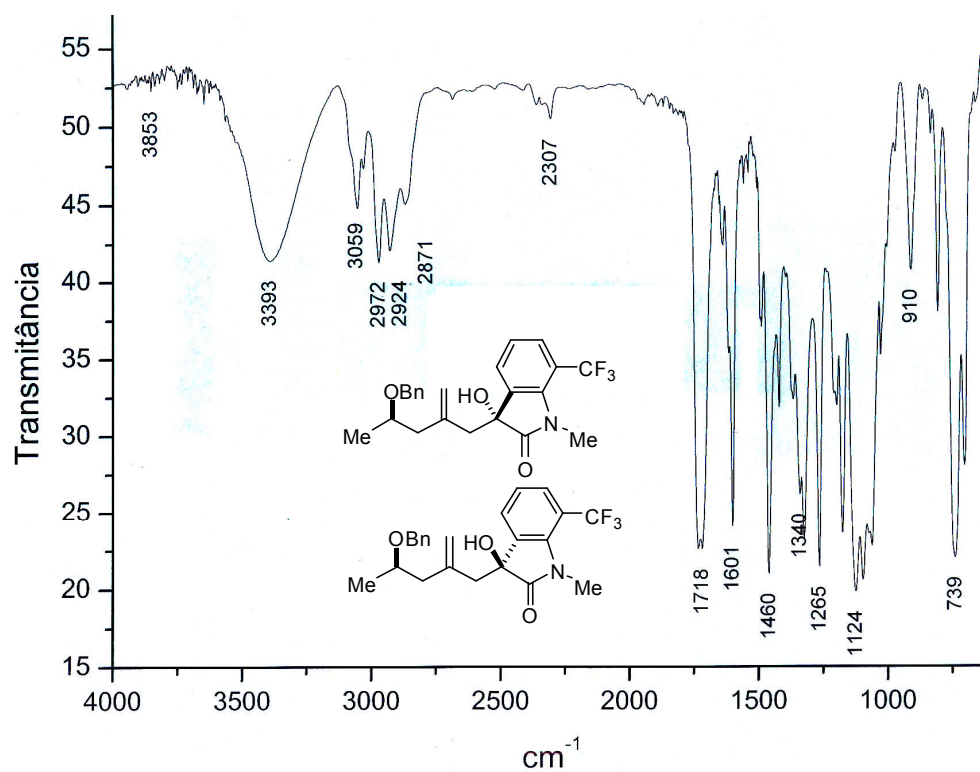
Anexo 74. Espectro de I.V. dos produtos **98** e **99**.



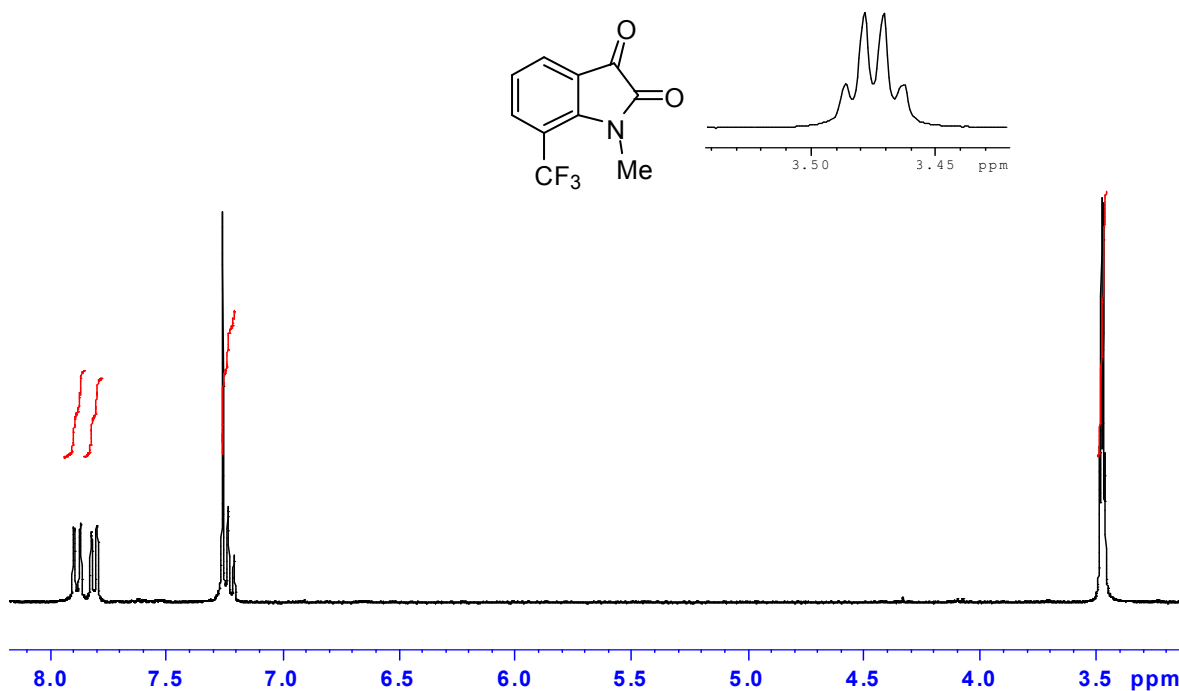
Anexo 75. Espectro de RMN de ^1H (C_6D_6 , 300 MHz) dos produtos **101** e **102**.



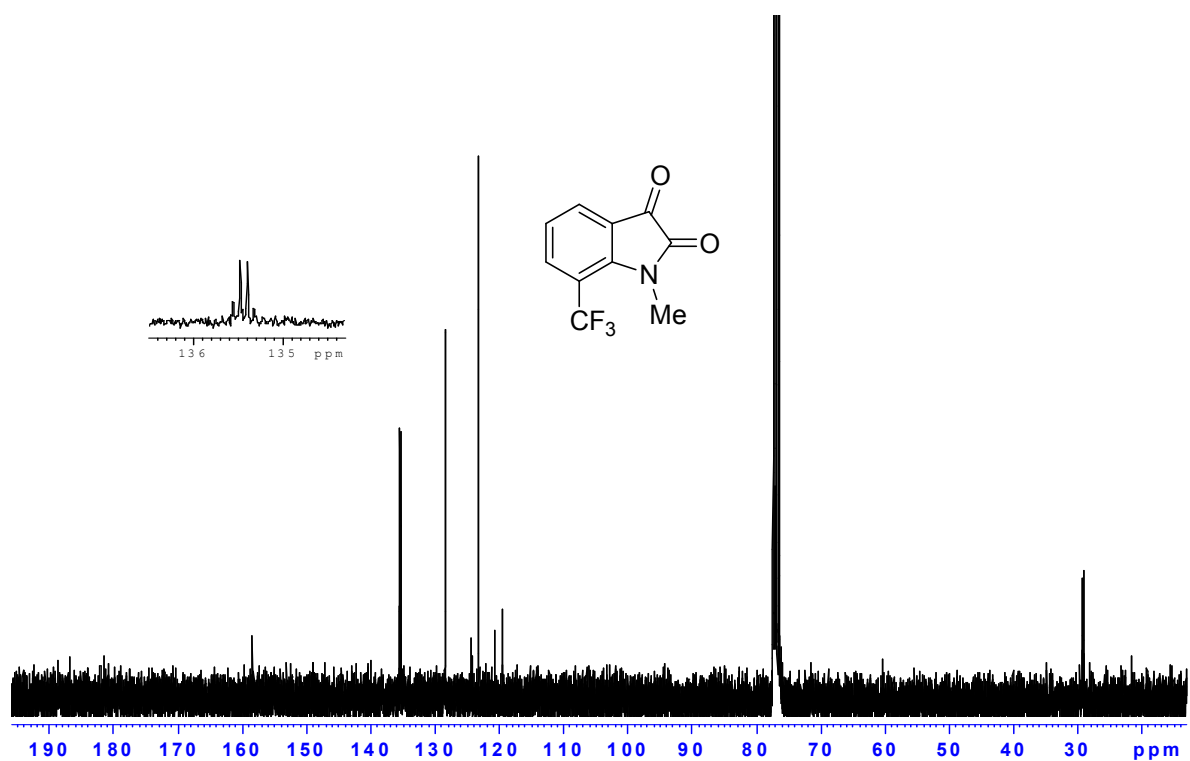
Anexo 76. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) dos produtos **101** e **102**.



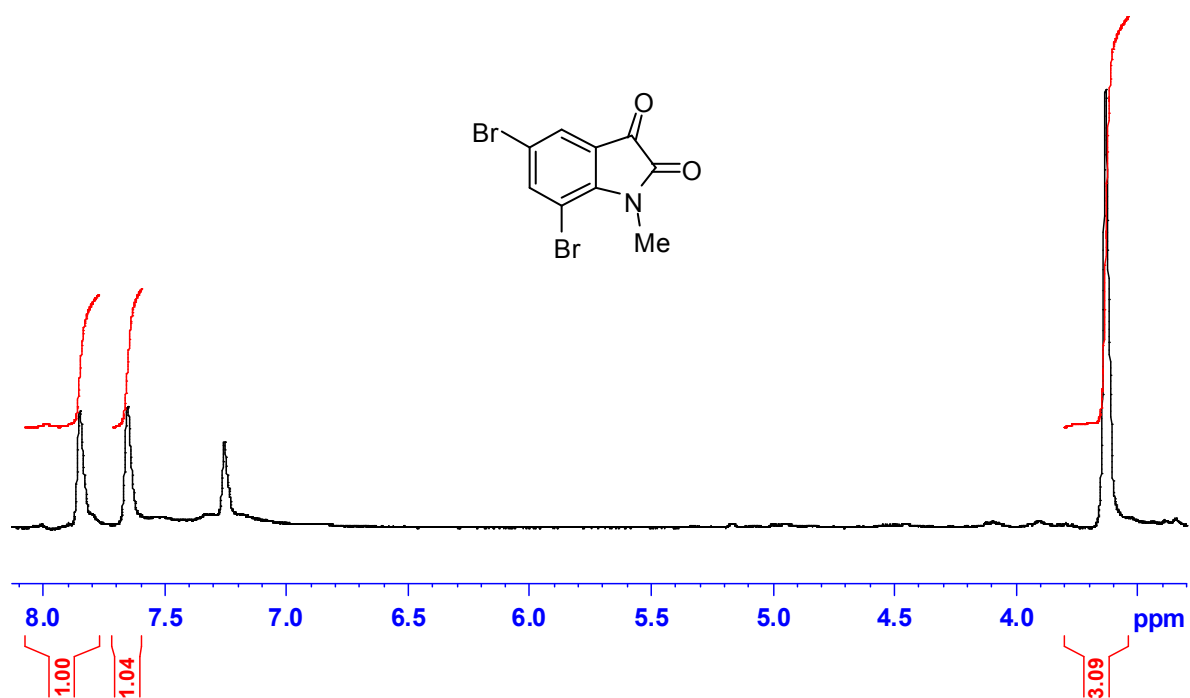
Anexo 77. Espectro de I.V. dos produtos **101** e **102**.



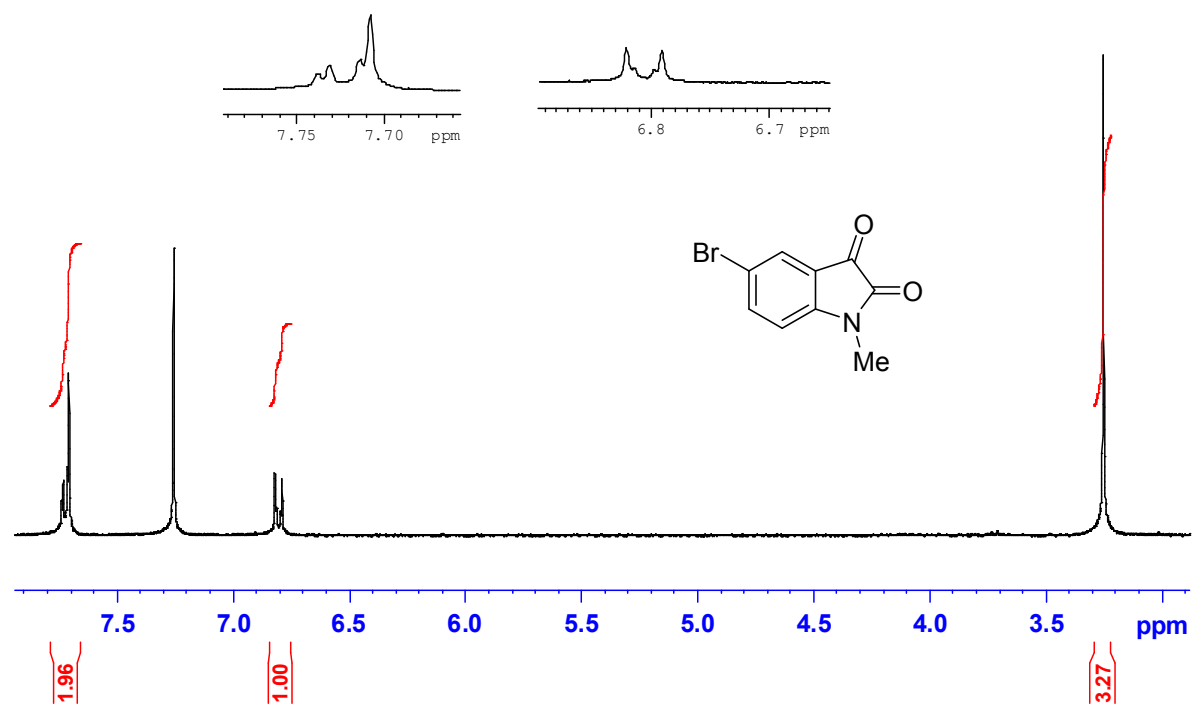
Anexo 78. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) da isatina **100**.



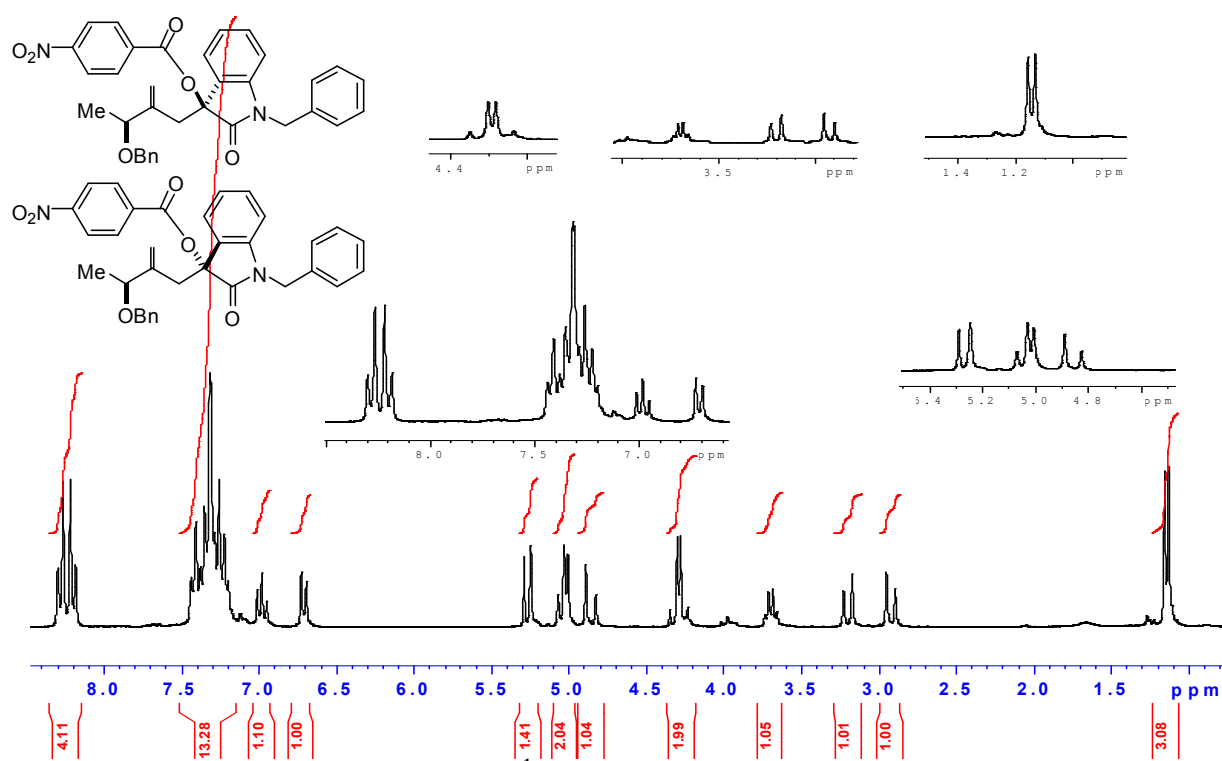
Anexo 79. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) da isatina **100**.



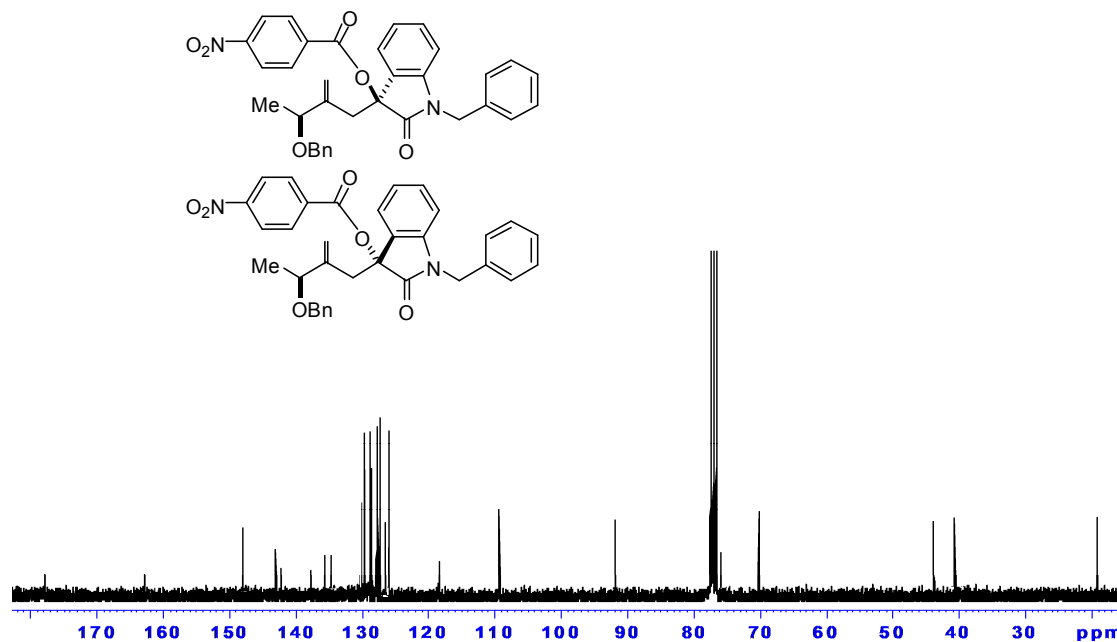
Anexo 80. Espectro de RMN de ^1H (CDCl₃, 300 MHz) da isatina **92**.



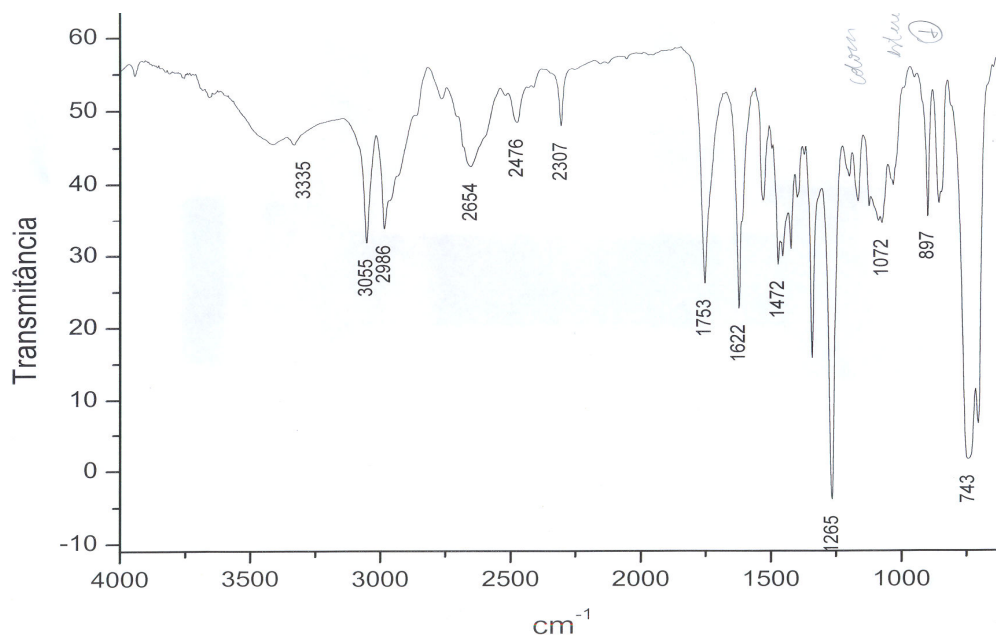
Anexo 81. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) da isatina 106.



Anexo 82. Espectro de RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) dos produtos 108 e 109



Anexo 83. Espectro de RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz) dos produtos **108** e **109**.



Anexo 84. Espectro de I.V. dos produtos **108** e **109**.