



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

TESE DE DOUTORADO

**ADIÇÃO DE ORGANOZINCO A ISATINAS E HIDROBORAÇÃO
CATALÍTICA DE ALQUENILOXINDÓIS E ALCENOS BICÍCLICOS**

Maria Eduarda Contreira

Orientador: Diogo Seibert Lüdtké

Co-orientadora: Angélica Venturini Moro

Porto Alegre, dezembro de 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Maria Eduarda Contreira

**ADIÇÃO DE ORGANOZINCO A ISATINAS E HIDROBORAÇÃO
CATALÍTICA DE ALQUENILOXINDÓIS E ALCENOS BICÍCLICOS**

Tese apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutora em Química

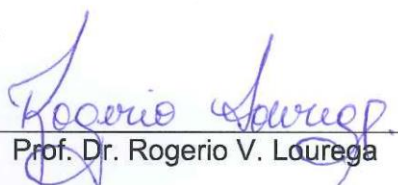
Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtké
Orientador

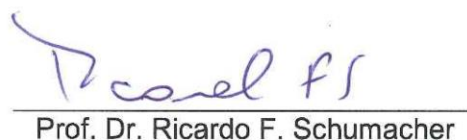
Prof^a. Dr^a. Angélica Venturini Moro
Co-orientadora

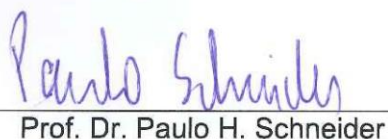
Porto Alegre, dezembro de 2018.

A presente tese foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre (08/2014) e (12/2018), no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Diogo Seibert Lüdtkke e Co-orientação da Professora Doutora Angélica Venturini Moro. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

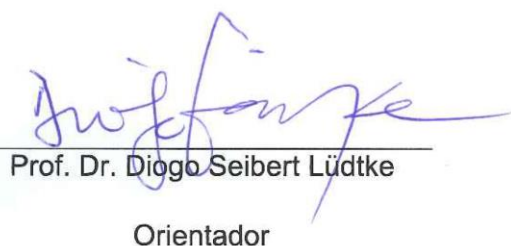
Comissão Examinadora:

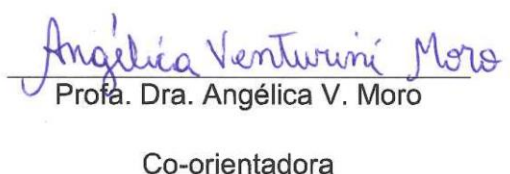

Prof. Dr. Rogerio V. Lourega


Prof. Dr. Ricardo F. Schumacher


Prof. Dr. Paulo H. Schneider


Prof. Dr. Gustavo Pozza Silveira


Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke
Orientador


Profa. Dra. Angélica V. Moro
Co-orientadora


Maria Eduarda Contreira

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha grande e maravilhosa família, que me deu todo apoio e suporte durante minha formação acadêmica e soube compreender todas as vezes que minha ausência se fez necessária em prol dos meus estudos.

Agradeço especialmente aos meus pais, Angela e Eduardo, por todo amor e ensinamentos que ajudaram a moldar a pessoa que sou. Agradeço, sobretudo, por toda confiança e incentivo para que eu fosse em busca de meus objetivos. Obrigada por estarem sempre ao meu lado, me ajudando a seguir em frente e me apoiando em todas as minhas decisões. Essa tese é dedicada a vocês!

Aos meus irmãos, Richard e Nicolás, que fazem da minha vida mais completa e feliz, que me instigam a ser uma pessoa cada dia melhor no intuito de poder estar sempre presente e pronta para auxiliá-los em todas as fases e momentos da vida.

Aos meus queridos orientadores, Diogo e Angélica, por todos os ensinamentos e trocas nessa trajetória de seis anos (mestrado e doutorado). Muito obrigada por toda a paciência, por todos os momentos em que precisei de um “empurrãozinho” e que vocês estiveram lá para me manter motivada e com foco. A vocês minha profunda admiração e respeito, não somente como profissionais, mas também como pessoas. Saibam que a dedicação e o empenho que vocês depositam em tudo que fazem sempre me inspiraram a buscar e fazer o meu melhor. Foi um prazer trabalhar com vocês!

Aos meus amigos de longa data, Rodrigo, Mariele e Tainara, que se tornaram parte da minha família ao longo desses dez anos desde o início de nossa graduação. Obrigada por todo amor e apoio dedicados a mim em todos os momentos.

Aos amigos queridos Andressa e Lucas, que fiz durante minha trajetória na UFRGS. Imaginava encontrar amigos, mas em vocês encontrei também família. Muito obrigada por todo carinho e pela amizade que construímos e consolidamos. Me faltam palavras para descrever o que vocês significam e significaram durante toda essa jornada. Da UFRGS para a vida, obrigada!

À minha querida amiga Luana, por todo carinho e atenção. Enxerguei em você, no decorrer desses seis anos, uma pessoa cheia de personalidade e obstinada e que ao longo do tempo tive a sorte de conhecer a pessoa carinhosa e preocupada que você é. Espero que esses anos sejam apenas o início de uma amizade para a vida.

A todos os colegas de laboratório que tive durante meu percurso acadêmico, em especial aos colegas do Laboratório 302. Obrigada por todos os momentos compartilhados.

À querida Micaela, aluna de iniciação científica com quem tive a honra de trabalhar. Tenho orgulho da tua dedicação e empenho e estou certa de que um futuro brilhante te aguarda. Obrigada por toda troca de aprendizagem que tivemos.

Aos colegas e amigos queridos do LAMOCA, em especial à Marci, Gustavo (Gus), Pedro, Gabi, Adão e Deonildo. Obrigada pelos bons momentos que compartilhamos, pela parceria e amizade.

Às agências de fomento Capes, CNPq e Fapergs pelas bolsas e auxílio financeiro.

A todos que de alguma forma fizeram parte desse processo, contribuindo para que a realização desse trabalho fosse possível.

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	iv
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ESQUEMAS.....	xii
LISTA DE TABELAS.....	xiv
LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xv
RESUMO.....	xviii
ABSTRACT.....	xix
Introdução e objetivos.....	xx
1. <i>Introdução Geral</i>	21
2. <i>Objetivos</i>	25
Capítulo 1: Adição de organozinco a isatinas.....	26
3. <i>Adição de organozinco a isatinas</i>	27
3.1. Revisão bibliográfica.....	27
3.2. Objetivos.....	32
3.3. Apresentação e discussão dos resultados.....	33
3.3.1. Ligantes quirais.....	33
3.3.2. Preparação dos materiais de partida.....	34
3.3.3. Estudo das condições reacionais.....	34
3.4. Considerações finais.....	42
Capítulo 2: Hidroboração de alqueniloxindóis.....	43
4. <i>Hidroboração de alqueniloxindóis</i>	44
4.1 Revisão bibliográfica.....	44
4.2. Objetivos.....	53
4.3. Apresentação e discussão dos resultados.....	54
4.3.1. Preparação dos materiais de partida.....	54
4.3.2. Estudo das condições reacionais e variação do escopo.....	56
4.4. Considerações finais.....	72
Capítulo 3: Hidroboração de alcenos bicíclicos.....	74
5. <i>Hidroboração de alcenos bicíclicos</i>	75
5.1 Introdução.....	75
5.2. Objetivos.....	78

5.3. Apresentação e discussão dos resultados.....	79
5.3.1. Preparação dos materiais de partida contendo átomo de oxigênio em ponte	79
5.3.2. Estudo das condições reacionais e variação do escopo	81
5.3.1. Materiais de partida contendo átomos de N, S e C em ponte.....	92
5.4. Considerações finais	98
6. Conclusões	99
7. Parte experimental.....	100
8. Referências	129
ANEXO:.....	136
<i>Espectros selecionados.</i>	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura da Isatina (1 <i>H</i> -indol-2,3-diona).	21
Figura 2. Compostos bioativos que contêm núcleo isatínico em sua estrutura.	22
Figura 3. Metais empregados para formação de reagentes organometálicos e a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono (escala de eletronegatividade Allred-Rochow).	27
Figura 4. Interação orbitalar na transferência de Ph-Zn-Et a aldeído aromático.....	30
Figura 5. Comparação da eletrofilicidade entre acetofenona e isatina.	31
Figura 6. Ligantes quirais sintetizados pelo grupo.	33
Figura 7. Espectro de RMN ¹ H do composto 9a em CDCl ₃ a 500 MHz.	37
Figura 8. Representação esquemática de uma micela em meio aquoso.....	49
Figura 9. Estrutura dos surfactantes das três gerações.	50
Figura 10. Estrutura dos catalisadores [Cu(Cl)(IPr)] 10a e [Cu(Cl)(IMes)] 10b	59
Figura 11. Filtração direta em coluna cromatográfica empregando polímero absorvente de água poliacrilato de sódio.	60
Figura 12. Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz da mistura diastereoisomérica do composto 13a	61
Figura 13. Comparação dos espectros de RMN ¹ H do material de partida 13a e do produto 15 em CDCl ₃ a 400 MHz.	69
Figura 14. Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz do composto 27e após co-evaporação azeotrópica (1) e após coluna cromatográfica (2).....	86
Figura 15. Espectro de RMN ¹ H em CDCl ₃ a 400 MHz do composto 27c	88
Figura 16. Espectro de HSQC do composto 27c em CDCl ₃ a 400 MHz.	89
Figura 17. Ampliação do espectro de HSQC 27c (Figura 16) mostrando as regiões compreendidas entre 0,7 - 2,3 ppm para o núcleo de ¹ H e 15 - 50 ppm para o núcleo de ¹³ C.	89
Figura 18. Ampliação do espectro de HSQC 27c (Figura 16) mostrando as regiões compreendidas entre 2,9 - 4,9 ppm para o núcleo de ¹ H e 65-100 ppm para o núcleo de ¹³ C.	90
Figura 19. Ordem de reatividade entre o ciclopentadieno, furano, tiofeno e <i>N</i> -Boc-pirrol em reações de Diels-Alder.....	97
Figura 20. Espectro de RMN ¹ H do composto 8a a 300 MHz em CDCl ₃	137
Figura 21. Espectro de RMN ¹ H do composto 8b a 500 MHz em CDCl ₃	137
Figura 22. Espectro de RMN ¹ H do composto 8c a 400 MHz em CDCl ₃	138
Figura 23. Espectro de RMN ¹ H do composto 8d a 500 MHz em CDCl ₃	138
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H do composto 8e a 400 MHz em CDCl ₃	139

Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C do composto 8e a 100 MHz em CDCl_3 .	139
Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto 9a a 500 MHz em CDCl_3 .	140
Figura 27. Espectro de RMN ^1H do composto 11a a 400 MHz em CDCl_3 .	141
Figura 28. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11a a 100 MHz em CDCl_3 .	141
Figura 29. Espectro de RMN ^1H do composto 11b a 400 MHz em CDCl_3 .	142
Figura 30. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11b a 100 MHz em CDCl_3 .	142
Figura 31. Espectro de RMN ^1H do composto 11c a 400 MHz em CDCl_3 .	143
Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11c a 100 MHz em CDCl_3 .	143
Figura 33. Espectro de RMN ^1H do composto 11d a 400 MHz em CDCl_3 .	144
Figura 34. Espectro de RMN ^1H do composto 11e a 400 MHz em CDCl_3 .	145
Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11e a 100 MHz em CDCl_3 .	145
Figura 36. Espectro de RMN ^1H do composto 11f a 400 MHz em CDCl_3 .	146
Figura 37. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11f a 100 MHz em CDCl_3 .	146
Figura 38. Espectro de RMN ^1H do composto 11g a 400 MHz em CDCl_3 .	147
Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11g a 100 MHz em CDCl_3 .	147
Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto 11h a 400 MHz em CDCl_3 .	148
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11h a 100 MHz em CDCl_3 .	148
Figura 42. Espectro de RMN ^1H do composto 11i a 400 MHz em CDCl_3 .	149
Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11i a 100 MHz em CDCl_3 .	149
Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto 11j a 400 MHz em CDCl_3 .	150
Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11j a 100 MHz em CDCl_3 .	150
Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto 11k a 400 MHz em CDCl_3 .	151
Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C do composto 11k a 100 MHz em CDCl_3 .	151
Figura 48. Espectro de RMN ^1H do composto 13a (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .	152
Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C do composto 13a (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .	152
Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto 13b (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .	153
Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C do composto 13b (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .	153
Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto 13c (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .	154

Figura 53. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13c (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	154
Figura 54. Espectro de RMN ¹ H do composto 13d (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	155
Figura 55. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13d (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	155
Figura 56. Espectro de RMN ¹ H do composto 13e (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	156
Figura 57. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13e (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	156
Figura 58. Espectro de RMN ¹ H do composto 13f (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	157
Figura 59. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13f (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	157
Figura 60. Espectro de RMN ¹ H do composto 13g (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	158
Figura 61. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13g (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	158
Figura 62. Espectro de RMN ¹ H do composto 13i (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	159
Figura 63. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13i (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	159
Figura 64. Espectro de RMN ¹ H do composto 13j (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	160
Figura 65. Espectro de RMN ¹³ C do composto 13j (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	160
Figura 66. Espectro de RMN ¹ H do composto 15 (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	161
Figura 67. Espectro de RMN ¹³ C do composto 15 (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	161
Figura 68. Espectro de RMN ¹ H do composto 16 (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl ₃	162
Figura 69. Espectro de RMN ¹³ C do composto 16 (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl ₃	162
Figura 70. Espectro de RMN ¹ H do composto 19 a 400 MHz em CDCl ₃	163
Figura 71. Espectro de RMN ¹³ C do composto 19 a 100 MHz em CDCl ₃	163
Figura 72. Espectro de RMN ¹ H do composto 20 a 500 MHz em CDCl ₃	164
Figura 73. Espectro de RMN ¹³ C do composto 20 a 125 MHz em CDCl ₃	164

Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto 21 a 400 MHz em CDCl_3	165
Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto 21 a 100 MHz em CDCl_3	165
Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto 22 a 400 MHz em CDCl_3	166
Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto 22 a 100 MHz em CDCl_3	166
Figura 78. Espectro de RMN ^1H do composto 23 a 400 MHz em CDCl_3	167
Figura 79. Espectro de RMN ^{13}C do composto 23 a 100 MHz em CDCl_3	167
Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto 24 a 400 MHz em CDCl_3	168
Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto 25 a 400 MHz em CDCl_3	168
Figura 82. Espectro de RMN ^1H do composto 26a a 500 MHz em CDCl_3	169
Figura 83. Espectro de RMN ^{13}C do composto 26a a 100 MHz em CDCl_3	169
Figura 84. Espectro de RMN ^1H do composto 26b a 400 MHz em CDCl_3	170
Figura 85. Espectro de RMN ^1H do composto 27a a 400 MHz em CDCl_3	171
Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27a a 100 MHz em CDCl_3	171
Figura 87. Espectro de RMN ^1H do composto 27b a 400 MHz em CDCl_3	172
Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27b a 100 MHz em CDCl_3	172
Figura 89. Espectro de RMN ^1H do composto 27c a 400 MHz em CDCl_3	173
Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27c a 100 MHz em CDCl_3	173
Figura 91. Espectro de RMN ^1H do composto 27d a 400 MHz em CDCl_3	174
Figura 92. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27d a 100 MHz em CDCl_3	174
Figura 93. Espectro de RMN ^1H do composto 27e a 400 MHz em CDCl_3	175
Figura 94. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27e a 100 MHz em CDCl_3	175
Figura 95. Espectro de RMN ^1H do composto 27f a 400 MHz em CDCl_3	176
Figura 96. Espectro de RMN ^{13}C do composto 27f a 100 MHz em CDCl_3	176

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Adição de espécies organozinco a aldeídos e sais de cetenimínio.	23
Esquema 2. Hidroboração de alcinos em meio aquoso micelar catalisada por cobre e Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki.	24
Esquema 3. Adição de organozinco a isatinas.	25
Esquema 4. Hidroboração de dupla ligação catalisada por cobre.	25
Esquema 5. Adição de reagente organozinco a um composto carbonílico.	28
Esquema 6. Mecanismo para reação de troca B-Zn entre ácidos borônicos arílicos e dietilzinco.	29
Esquema 7. Estados de transição propostos para adição catalítica enantiosseletiva de Ph-Zn-Et a aldeídos aromáticos.	30
Esquema 8. Adições estereosseletivas de espécies Ar-Zn-Et geradas através de troca B-Zn.	31
Esquema 9. Arilação enantiosseletiva de isatinas.	32
Esquema 10. Síntese das isatinas <i>N</i> -substituídas.	34
Esquema 11. Adição de Ph-Zn-Et ao composto 8b	38
Esquema 12. Adição de Ph-Zn-Et aos compostos 8c e 8d na presença do ligante 4	39
Esquema 13. Adição de Me ₂ Zn a cetonas ativadas realizada por Shibasaki e colaboradores.	40
Esquema 14. Hidroboração clássica de um alceno.	45
Esquema 15. Hidroboração catalisada por Cu-NHC.	47
Esquema 16. Efeito estérico do substituinte do ligante metálico favorecendo uma hidroboração com aduto Markovnikov.	47
Esquema 17. Reação de hidroboração conduzida em meio aquoso micelar.	51
Esquema 18. Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki <i>one-pot</i> em meio aquoso micelar.	52
Esquema 19. Síntese do antifúngico naftifina em meio aquoso micelar.	52
Esquema 20. Hidroboração de isatinas α,β -insaturadas catalisada por cobre.	53
Esquema 21. Síntese dos materiais de partida 11a-i	54
Esquema 22. Mecanismo proposto para a formação das moléculas 11a-i	55
Esquema 23. Síntese dos materiais de partida 11j e 11k	56
Esquema 24. Ciclo catalítico proposto.	65

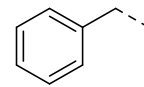
Esquema 25. Reação com os materiais de partida 11j e 11k conduzindo aos produtos de protodeborilação.	66
Esquema 26. Síntese do álcool 15 e do triazol 16	67
Esquema 27. Reação de eliminação do tipo E1cB sofrida pelo composto 15	68
Esquema 28. Testes para acoplamento de Suzuki entre 13a e 4-bromo tolueno.	70
Esquema 29. Ciclo catalítico do acoplamento de Suzuki, competição entre eliminação redutiva C e β -eliminação de hidreto D	70
Esquema 30. Reação do composto 13a com AcCl e TBSCl.	71
Esquema 31. Hidroboração de alcenos tensionados.	76
Esquema 32. Hidroboração de alcenos bicíclicos na presença de Xantphos.	76
Esquema 33. Hidroboração enantiodivergente desenvolvida por Yan e colaboradores.	77
Esquema 34. Hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar.	78
Esquema 35. Síntese dos alcenos 19a-b e 20 por cicloadições de Diels-Alder [4+2].	79
Esquema 36. Síntese dos alcenos bicíclicos derivados do diol 21	80
Esquema 37. Síntese do alceno 25	80
Esquema 38. Síntese dos compostos 26a e 26b a partir da formação de benzino.	81
Esquema 39. Variação do escopo e estudo dos métodos de purificação.	84
Esquema 40. Ciclo catalítico proposto para a reação de hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar.	92

LISTA DE TABELAS

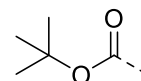
Tabela 1. Otimização dos ligantes.	35
Tabela 2. Adição de Ph-Zn-Et na presença do ligante 6 e de <i>i</i> PrOH.....	40
Tabela 3. Otimização das condições reacionais.	57
Tabela 4. Otimização e variação nos métodos de extração.	58
Tabela 5. Variação do escopo.	62
Tabela 6. Otimização das condições reacionais.	81
Tabela 7. Correlação ¹ H e ¹³ C para o composto 27c com base nas figuras 16 - 18	91
Tabela 8. Reações para síntese de bicíclicos contendo <i>N</i> -Boc, S ou C em ponte.	93
Tabela 9. Ordem de ligação, média e desvio da uniformidade calculada com método semi-empírico para o furano, tiofeno e pirrol.	96

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Bn – benzila



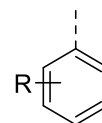
Boc – *tert*-butiloxicarbonila



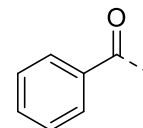
Ac - acetila



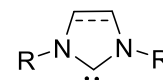
Ar - arila



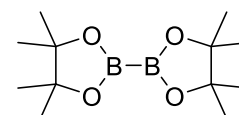
Bz - benzoíla



NHC - *N*- heterocyclic carbene

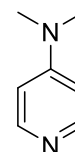


B₂pin₂ – bis(pinacolato) de diboro

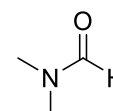


DCM – Diclorometano

DMAP – 4-dimetilaminopiridina



DMF – *N,N*-dimetilformamida



DMSO – dimetilsulfóxido



ee – excesso enantiomérico

EMAR – Espectrometria de Massas de Alta Resolução

ESI – *ElectroSpray Ionization*

CLAE – Cromatografia Líquida de alta eficiência

GF – grupo funcional

GP – grupo protetor

HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*

LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*

FMO – *Frontier Molecular Orbital*

DFT – *Density Functional Theory*

AM1 – Método quântico semi-empírico

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

HSQC – *Heteronuclear Single Quantum Coherence*

ppm – parte por milhão

Hz – Hertz

δ – deslocamento químico

J – constante de acoplamento

IV – Infravermelho

ATR – *Attenuated Total Reflectance*

CCD – Cromatografia em camada delgada

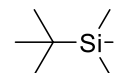
L – Ligante

L* – Ligante quirais

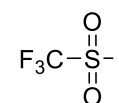
SPGS-550-M - *β -Sitosterol methoxypolyethyleneglycol succinate*

TPGS-750-M - *α -Tocopherol methoxypolyethylene glycol succinate*

TBS – *tert*-butildimetilsilila



Tf – Trifluorometanossulfonila



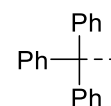
THF – Tetrahidrofurano



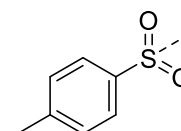
TMS – Tetrametilsilano



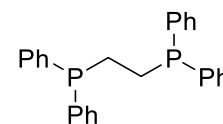
Tr – Tritila



Ts - Tosila



dppe - 1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane



RESUMO

Os estudos contidos nesse trabalho abordaram essencialmente dois assuntos: a investigação sobre transferência seletiva de grupamentos arílicos à cetonas ativadas derivadas da isatina utilizando reagentes do tipo Ar-Zn-Et, obtidos pela reação entre ácidos borônicos arílicos e dietilzinco, e a aplicação da reação de hidroboração a alcenos derivados da isatina e de núcleos bicíclicos empregando sistemas catalíticos mais ambientalmente corretos com o uso de surfactante em meio aquoso ou etanol como solvente.

O trabalho está dividido em três capítulos onde o primeiro aborda a adição de Ar-Zn-Et a isatinas, o segundo a hidroboração de alcenos derivados da isatina (Alqueniloxindóis) e o terceiro a hidroboração de alcenos bicíclicos.

No estudo de adição de Ph-Zn-Et a isatinas, aminoálcoois foram empregados como ligantes quirais e os resultados mostraram que a adição ocorre, porém de maneira não seletiva. A reação foi avaliada para a transferência de fenila e apesar de diversas variações terem sido realizadas, a metodologia não se mostrou eficaz para obtenção dos produtos de maneira enantiosseletiva.

A hidroboração de alqueniloxindóis com B₂pin₂ se mostrou eficiente em um meio reacional utilizando etanol como solvente, catalisador de cobre do tipo Cu-NHC (5 mol %), NaOH 1M (5 mol %), temperatura ambiente e curtos tempos de reação de apenas 4 h. Uma série de compostos hidroborados foi obtida em bons rendimentos variando em uma faixa de 70 a 97 %.

Por fim, um sistema catalítico em meio aquoso micelar utilizando surfactante oriundo de fonte natural (SPGS-550-M) foi aplicado na hidroboração de uma gama de alcenos bicíclicos. Nessa metodologia, quantidades catalíticas de 0,1 e 1 mol % do catalisador de Cu-NHC foram suficientes para alcançar os produtos hidroborados em bons rendimentos. A metodologia se mostrou robusta e eficiente de modo geral, porém, dificuldades para obtenção dos produtos isolados foram encontradas. Além disso, até o momento, a ampliação do escopo foi limitada já que núcleos bicíclicos contendo átomos de S, N, e C em ponte não puderam ser sintetizados a partir da reação de Diels-Alder.

ABSTRACT

The studies presented in this work are focused on two main approaches: the selective transfer of aryl groups to the activated ketones derived from isatin using Ar-Zn-Et type reagents obtained by reaction between aryl boronic acids and diethylzinc and the application of the hydroboration reaction to alkenes derived from isatin and bicyclic cores employing more environmentally friendly catalytic systems with use of surfactant in aqueous medium or ethanol as solvent.

The work is divided into three chapters. In the first one, results of the evaluation of the addition of Ar-Zn-Et to isatins are presented. In the second one, the results obtained on the hydroboration of alkenes derived from isatin (alkenyl oxindoles) are discussed and, finally, the studies on the hydroboration of bicyclic alkenes are reported.

Amino-alcohols were used as chiral ligands for the study of the addition of Ph-Zn-Et to isatins and the results showed that the addition occurs, however, not selectively. The reaction was limited only to phenyl transfer and the methodology applied was not effective in obtaining enantioselectivity.

The hydroboration of alkenyl oxyindoles with B₂pin₂ was shown to be efficient in reaction medium using ethanol as solvent, Cu-NHC copper catalyst (5 mol %), NaOH 1M (5 mol %), room temperature and short reaction times (4 h).

A catalytic system in micellar aqueous medium using natural source surfactant (SPGS-550-M) was applied in the hydroboration of a range of bicyclic alkenes. In this methodology, catalytic amounts of 1 and 0.1 mol % of the Cu-NHC catalyst were sufficient to reach the hydroborates at good yields. The methodology was robust and efficient in general, however, difficulties to obtain the isolated products were found. Furthermore, increase of the scope was limited, core bicyclic containing S, N, and C atoms at bridged could not be synthesized from the Diels-Alder reaction.

Introdução e objetivos

1. Introdução Geral

A isatina (*1H*-indol-2,3-diona) (Figura 1) é um produto natural encontrado em plantas do gênero *Isatis* e *Couropita guianancis aubl* (espécie de árvore originária da Amazônia) e também pode ser isolada da secreção das glândulas parótidas de sapos *Bufo*. Apresenta em sua estrutura um núcleo indólico, uma cetona e uma porção γ -lactama, o que a torna uma molécula com grande versatilidade sintética, permitindo a sua utilização como matéria-prima para obtenção de diferentes substâncias bioativas.¹ Em sua estrutura pode-se observar um anel aromático passível de reações de substituição eletrofílica aromática, duas carbonilas com reatividades distintas, onde a carbonila C-3 apresenta uma grande eletrofilicidade, enquanto que a C-2 reage apenas em condições específicas.

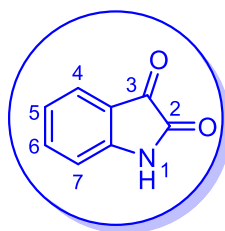


Figura 1. Estrutura da Isatina (*1H*-indol-2,3-diona).

Além disso, possui um grupamento N-H que pode sofrer reações de alquilação ou acilação. É uma molécula pequena, versátil e de ampla aplicação farmacológica. Estas características fazem da isatina e de seus derivados uma fonte de estudos químicos e farmacológicos atraente para diversos grupos de pesquisa. Inúmeros compostos de origem natural e que apresentam atividade biológica contêm o núcleo isatínico em sua estrutura. Alguns exemplos são a elacomina,² substância isolada das raízes do arbusto *Elaeagnus commutata*, as convolutamidinas A e B que são ativas na diferenciação de células de

¹ Para artigos de revisão sobre isatinas, ver: (a) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. (b) Silva, B. V. Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 707. (c) Sumpter, W. C. The Chemistry of Isatin. *Chem. Rev.* **1944**, *34*, 393. (d) da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *3*, 273.

leucemia promielocítica HL-60,^{2b-d} o SU-9516 que apresenta atividade na indução de apoptose de células cancerosas do cólon do útero e os derivados semaxanib (SU-5416) e Sunitinib (SU-11248) que são inibidores de tirosina-quinase e apresentam propriedades anti-angiogênicas (Figura 2).³

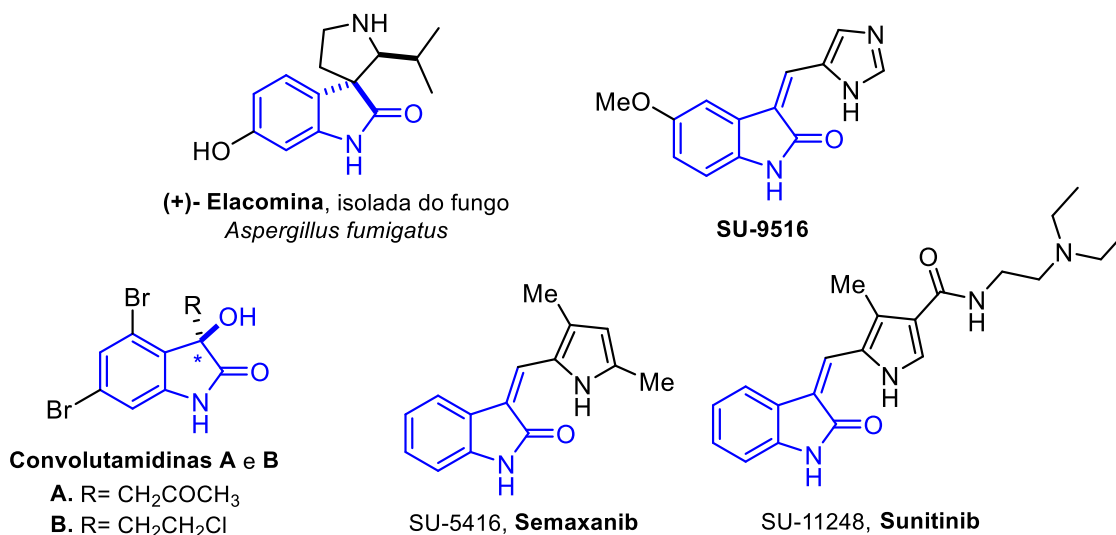


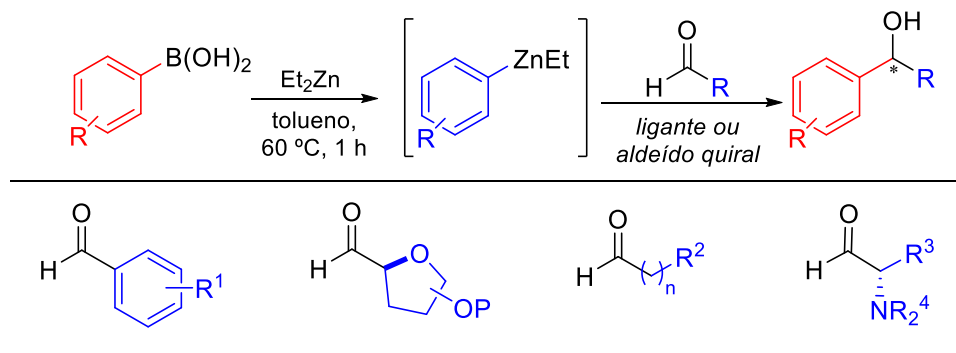
Figura 2. Compostos bioativos que contêm núcleo isatínico em sua estrutura.

Por outro lado, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo metodologias de adição estereosseletiva de reagentes organozinco a diversos aldeídos com diferentes funcionalizações (Esquema 1, A) e recentemente desenvolveu um método para a síntese estereosseletiva de enamidas, mediante adição de reagentes dialquilzinco a sais de cetenimínio, gerados “*in situ*” (Esquema 1, B).⁴

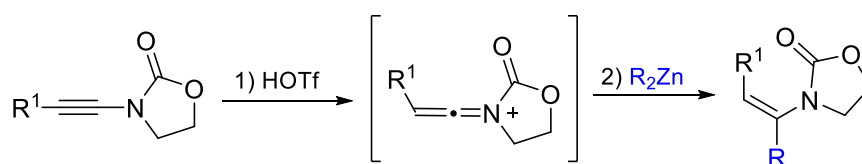
² (a) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. Preparation and Synthetic Applications of 2-Halotryptamines: Synthesis of Elacomine and Isoelacomine. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 711. (b) Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. Microwave Assisted Preparation of Isatins and Synthesis of (±)-Convolutamidine-A. *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 3627. (c) Kamano, Y.; Zhang, H-P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. Convolutamidine A, A novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozoan *Amathia Convoluta*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783. (d) Zhang, H-P.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. Isolation and Structure of Convolutamidines A ~ D from Marine Bryozoan *Amathia Convoluta*. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523.

³ Solomon, V. R.; Hu, C.; Lee, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin–benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7585.

A) Adição de ArZnEt a aldeídos



B) Adição de Dialquilzinco a Sais de Cetenimínio



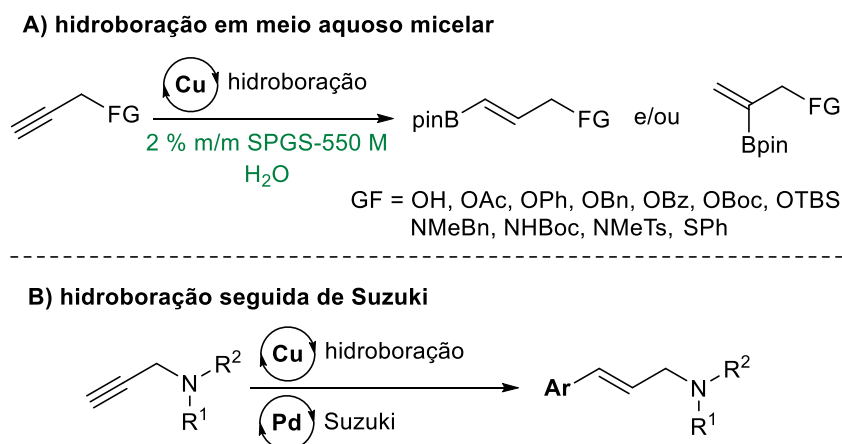
Esquema 1. Adição de espécies organozinco a aldeídos e sais de cetenimínio.

Além disso, uma outra linha de interesse trata sobre reações de hidroboração de alcinos e alcenos catalisada por cobre em meio aquoso. Recentemente nosso grupo descreveu a hidroboração de alcinos⁵ e

⁴ (a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. Enantioselective arylations catalyzed by carbohydrate-based chiral amino alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. Diastereoselective Addition of Aryl-Zinc Reagents to Sugar Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (d) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. Boron-zinc exchange in the diastereoselective arylation of sugar-based aldehydes: stereoselective synthesis of (+)-7-epigoniofufurone and analogues. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222. (e) Martins, B. S.; Lüdtke, D. S. Boron/zinc exchange reaction in the diastereoselective arylation of N-protected L-prolinal. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5364. (f) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes using a B/Zn exchange reaction. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1202. (g) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtke, D. S. Stereoselective arylation of amino aldehydes: Overriding natural substrate control through chelation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334. (h) Baldassari, L. L.; De La Torre, A.; Li, J.; Lüdtke, D. S.; Maulide, N. Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α,β -Disubstituted Enamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723.

⁵ da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. Copper-catalyzed hydroboration of propargyl-functionalized alkynes in water. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.

hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki para a síntese de diversas alilarilaminas (Esquema 2).⁶



Esquema 2. Hidroboração de alcinos em meio aquoso micelar catalisada por cobre e Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki.

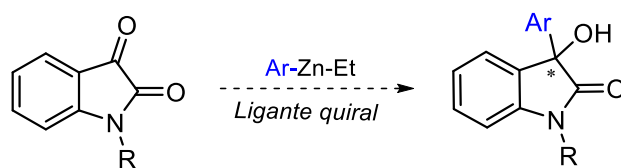
Portanto, aplicar as metodologias de adição de organozinco e hidroboração estudadas pelo nosso grupo de pesquisa a moléculas com núcleos estruturais interessantes do ponto de vista sintético e biológico, como isatinas e derivados, foi o foco deste trabalho.

⁶ Horn, P. A.; Braun, R. K.; Isoppo, V. G.; da Costa, J. S.; Lüdtke, D. S.; Moro, A. V. Combining Copper-Catalyzed Hydroboration with Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling for the One-pot Synthesis of Arylallylamines under Micellar Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2322.

2. Objetivos

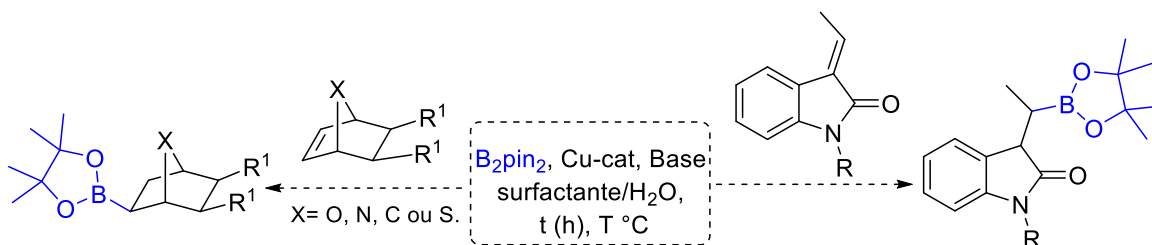
O objetivo deste trabalho foi aplicar a química que tem sido desenvolvida em nosso grupo de pesquisa a moléculas que possuem núcleos interessantes do ponto de vista sintético e biológico.

Desse modo, o foco deste trabalho foi direcionado para duas linhas. Primeiro, o estudo da adição enantiosseletiva de reagentes Ar-Zn-Et a substratos derivados da isatina na presença de um ligante quiral (Esquema 3).



Esquema 3. Adição de organozinco a isatinas.

E segundo, a hidroboração de alcenos catalisada por cobre, utilizando um meio reacional aquoso micelar com surfactantes oriundos de matéria-prima renovável e de fonte natural (SPGS-550-M e TPGS-750-M)⁷ (Esquema 4).



Esquema 4. Hidroboração de dupla ligação catalisada por cobre.

⁷ Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. "Nok": A Phytosterol-Based Amphiphile Enabling Transition-Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888.

Capítulo 1:
Adição de organozinco a isatinas

3. Adição de organozinco a isatinas

3.1. Revisão bibliográfica

A construção de ligações carbono-carbono é de interesse fundamental para síntese de moléculas orgânicas. Nesse contexto, a adição de reagentes organometálicos a compostos carbonílicos encontra-se entre uma das reações mais comuns para este propósito,⁸ e fornece uma estratégia sintética bastante eficaz para produção de álcoois quirais.

Dentre os reagentes organometálicos amplamente empregados em síntese estão os compostos de lítio, magnésio, zinco, estanho e boro sendo que a reatividade de um organometálico está diretamente relacionada com o caráter iônico da ligação C-M que, em geral, é diretamente proporcional à diferença de eletronegatividade entre o átomo de metal e de carbono (Figura 3).⁸

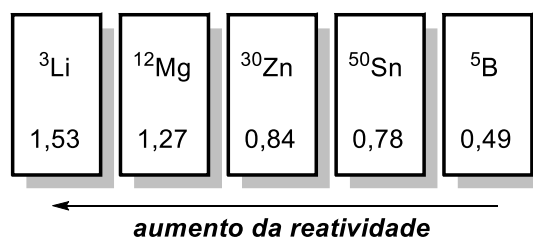


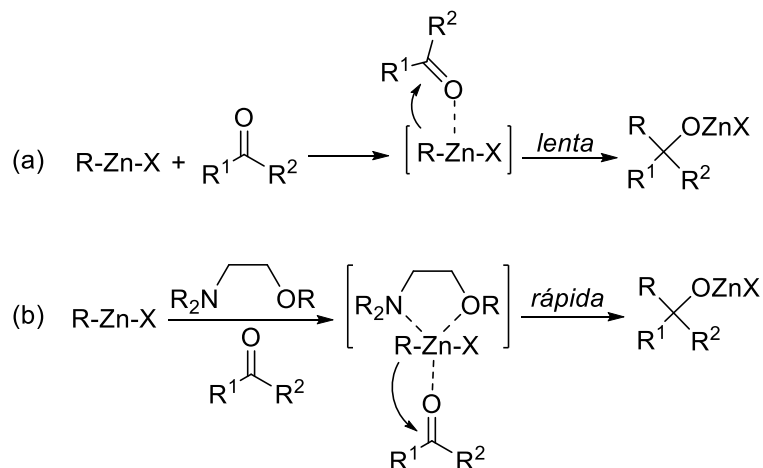
Figura 3. Metais empregados para formação de reagentes organometálicos e a diferença de eletronegatividade entre o metal e o carbono (escala de eletronegatividade Allred-Rochow).

Em reações com substratos pró-quirais, a reatividade desses compostos é decisiva no controle da estereosseletividade. Quanto mais reativo for o organometálico, mais difícil se torna a obtenção de seletividade para o novo centro estereogênico formado.

Os reagentes organozinco desempenham um importante papel dentro desse contexto, pois destacam-se por apresentar reatividade intermediária quando comparados com os demais reagentes organometálicos citados. Essa reatividade moderada pode ser compreendida pelo caráter covalente apresentado pela ligação C-Zn e também pela acidez de Lewis do Zn (II), que

⁸ Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4414.

nem sempre será suficientemente forte para ativar carbonilas de forma efetiva frente a reações de adição (Esquema 5, a), assim a formação de álcoois secundários ou terciários ocorre, geralmente, na presença de um ligante com sítios básicos de Lewis.^{9a} O complexo zinco/ligante, gerado *in situ*, age como um catalisador multifuncional, atuando como um ácido de Lewis para ativar substratos carbonílicos e também como base de Lewis para aumentar a nucleofilicidade do reagente de zinco (Esquema 5, b).^{9b-c}



Esquema 5. Adição de reagente organozinco a um composto carbonílico.

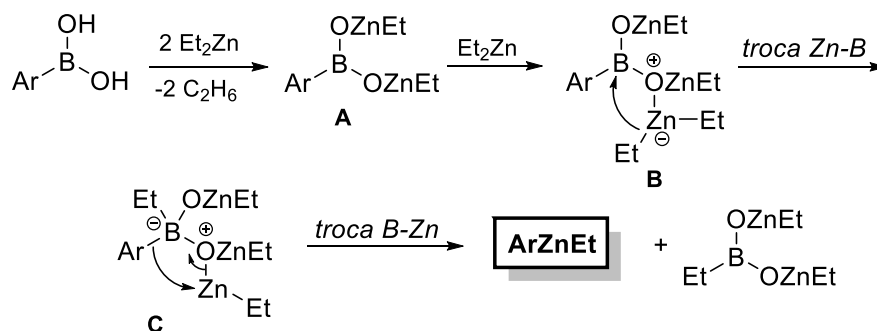
Para transferência de grupamentos arila, reagentes organozinco do tipo arila-Zn-alquila destacam-se por apresentarem uma menor reatividade e maior tolerância a grupos funcionais, quando comparados com compostos do tipo arila-Zn-arila, onde o único reagente comercialmente disponível é o difenilzinco (Ph-Zn-Ph).¹⁰

Espécies nas quais o átomo de zinco está ligado simultaneamente a um carbono sp^2 e a um carbono sp^3 (Arila-Zn-Alquila) podem ser preparadas a

⁹ (a) Knochel, P.; Singer, R. D. Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 2117. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. An ab initio Molecular Orbital Study on Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327. (c) Pu, L.; Yu, H. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 757.

¹⁰ (a) Bolm, C.; Rudolph, J. Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Boronic Acids as Aryl Source. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14850.; (b) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.; Pericàs, M. A. Practical Implications of Boron-to-Zinc Transmetalation for the Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1098. (c) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. Catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 813.

partir de uma reação de troca B-Zn entre ácidos borônicos arílicos e dietilzinco.¹⁰ O mecanismo proposto para formação de espécies Arila-Zn-Etila (Ar-Zn-Et) a partir de ácidos borônicos é descrito de acordo com estudos teóricos e experimentais realizados por Pericàs e colaboradores (Esquema 6).^{10b}

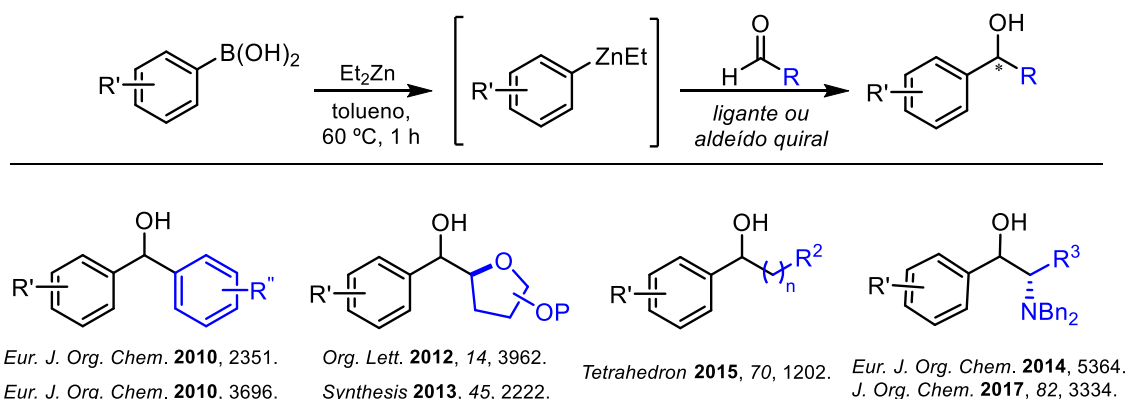


Esquema 6. Mecanismo para reação de troca B-Zn entre ácidos borônicos arílicos e dietilzinco.

Em um primeiro momento, dois equivalentes de dietilzinco são necessários para abstração dos dois hidrogênios ácidos do ácido borônico arílico conduzindo à formação do intermediário **A**. Por sua vez, o intermediário **A** reage com mais um equivalente de dietilzinco levando à formação do intermediário **B**. O intermediário **B** sofre a primeira troca, Zn-B, onde um grupo etila é transferido do átomo de zinco para o átomo de boro, conduzindo ao intermediário **C**. A carga negativa presente no átomo de boro permite que uma nova transmetalção ocorra, desta vez B-Zn, onde o grupo arila ligado ao boro é transferido para o zinco, dando origem a espécie Ar-Zn-Et.

A adição catalítica enantiosseletiva dos reagentes do tipo Ar-Zn-Et a aldeídos é realizada com auxílio de ligantes quirais, os quais formam *in situ* o catalisador da reação. Assim, a combinação do ligante, normalmente amino álcoois, com o composto de zinco pode levar a formação de duas estruturas: **A** (substituída com Et, e conseqüente liberação de benzeno) e **B** (substituída com Ph, liberando etano). A espécie **A** é a favorecida, e a coordenação desta ao aldeído e a outra molécula do reagente de zinco, leva a formação de estados de transição tricíclicos do tipo *anti-trans* **C** e *anti-cis* **D**, que estão de acordo com os complexos dinucleares de zinco propostos por Noyori^{9b} para adição catalítica de espécies dialquilzinco a aldeídos. O estado *anti-trans* **C** é favorecido em relação ao estado *anti-cis* **D**, uma vez que a posição axial é

A obtenção de espécies arílicas transferíveis a partir da síntese de Ar-Zn-Et através da troca B-Zn é uma estratégia muito interessante, uma vez que diversos ácidos borônicos são comercialmente disponíveis, ou podem ser facilmente preparados. Assim, um grande número de espécies arílicas transferíveis são produzidas, permitindo o acesso a um amplo escopo de produtos de adição a aldeídos ou outros substratos. Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo sucessivas metodologias para adições estereosseletivas de espécies Ar-Zn-Et a diferentes substratos (Esquema 8).⁴



Esquema 8. Adições estereosseletivas de espécies Ar-Zn-Et geradas através de troca B-Zn.

Embora essa reação já tenha sido estudada no contexto da arilação de aldeídos, sua aplicação para a arilação de cetonas ainda tem sido muito limitada. A principal razão para essa limitação é a menor eletrofilicidade da cetona quando comparada aos aldeídos, resultando em baixas conversões do substrato ao produto. Uma estratégia para contornar esse problema é o uso de cetonas ativadas, das quais um exemplo é a isatina, uma α -ceto-lactama, que possui uma maior eletrofilicidade no C-3 (Figura 5).

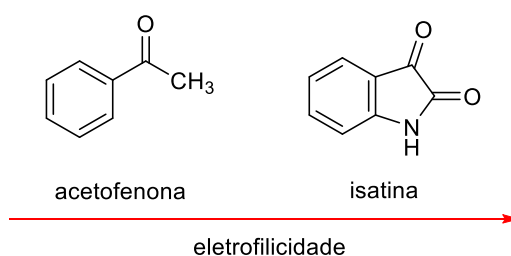
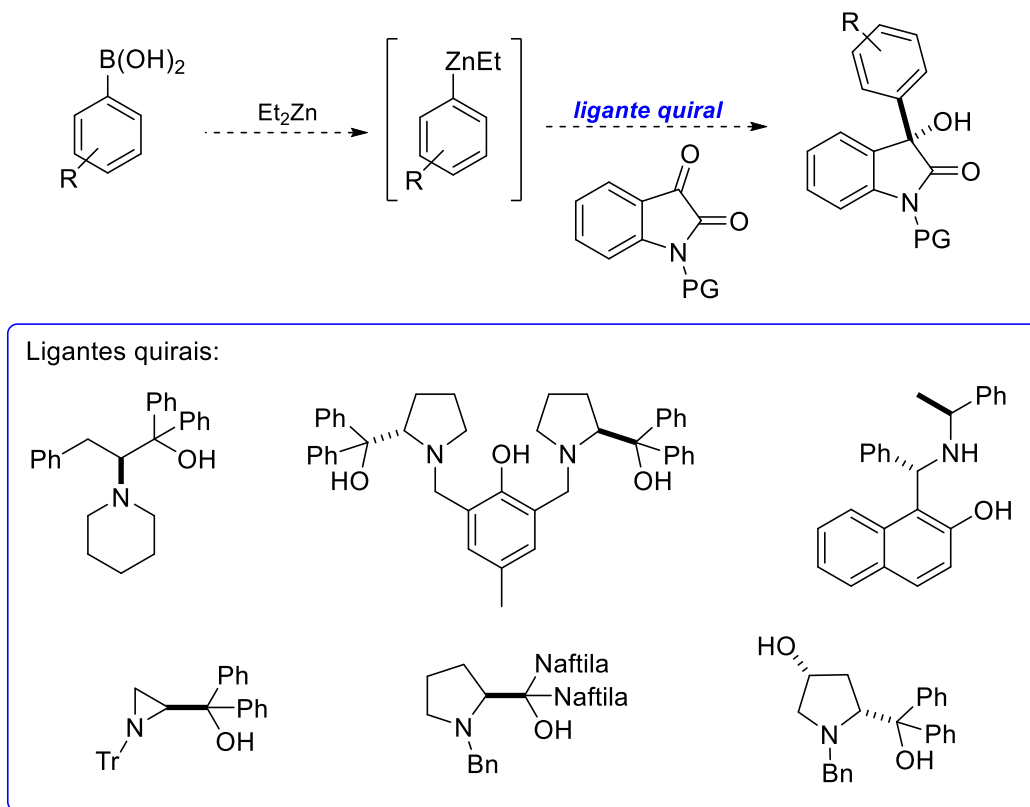


Figura 5. Comparação da eletrofilicidade entre acetofenona e isatina.

3.2. Objetivos

O objetivo foi realizar um estudo de adição de espécies nucleofílicas Ar-Zn-Et a substratos derivados da isatina empregando a metodologia de troca B-Zn e verificar a influência catalítica para indução de assimetria de ligantes da classe dos aminoalcoois, já estudados para este tipo de adição a outros substratos (Esquema 9).



Esquema 9. Aromaticação enantiosseletiva de isatinas.

3.3. Apresentação e discussão dos resultados

3.3.1. Ligantes quirais

Os aminoálcoois quirais **1-6**^{12a-f} (Figura 6), já empregados pelo grupo de pesquisa, foram aplicados como ligantes para o estudo das melhores condições reacionais na adição de Ph-Zn-Et a isatinas.

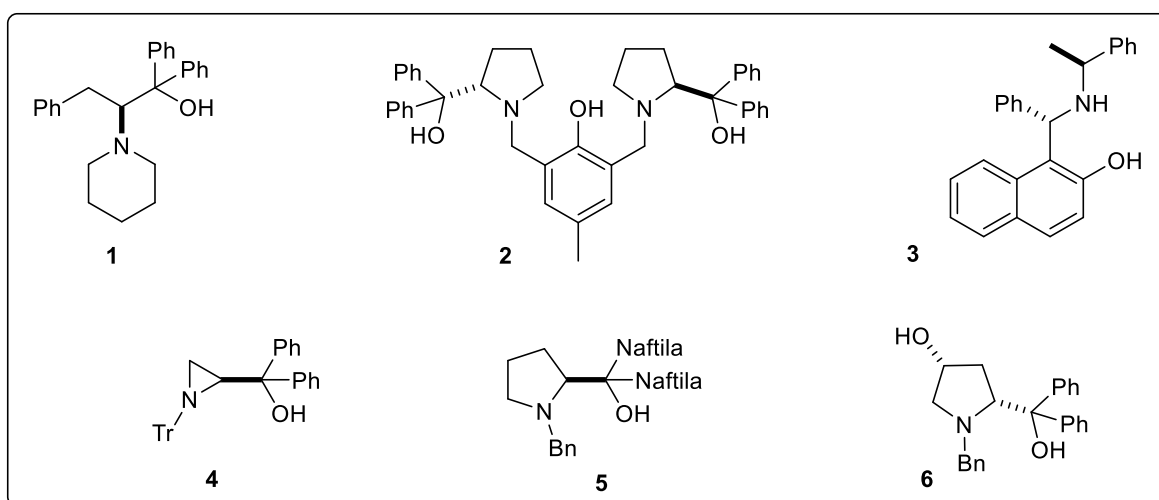
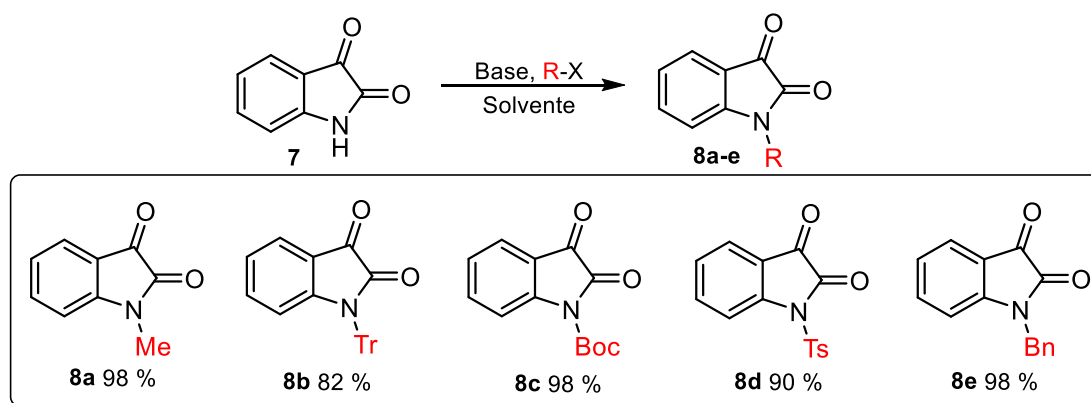


Figura 6. Ligantes quirais sintetizados pelo grupo.

¹² (a) Braga, A. L.; Lüdtkke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. Effect of Ligand Structure on the Zinc-Catalyzed Henry Reaction. Asymmetric Syntheses of (-)-Denopamine and (-)-Arbutamine. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2621. (c) Cimarelli, C; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E.. Solvent-free asymmetric aminoalkylation of electron-rich aromatic compounds: stereoselective synthesis of aminoalkyl naphthols by crystallization-induced asymmetric transformation. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4759. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. Aziridine-modified amino alcohols as efficient modular catalysts for highly enantioselective alkenylzinc additions to aldehydes. *Synlett* **2007**, 917. (e) Trost, B. M.; Ngai, M-Y.; Dong, G. Ligand-accelerated enantioselective propargylation of aldehydes via allenylzinc reagents. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1900. (f) Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Multicenter strategy for the development of catalytic enantioselective nucleophilic alkylation of ketones: Me₂Zn addition to α -ketoesters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5489.

3.3.2. Preparação dos materiais de partida

As isatinas *N*-substituídas **8a-e** foram sintetizadas partindo da isatina **7** (1*H*-indol-2,3-diona) de acordo com procedimentos descritos na literatura, empregando o reagente, a base e solvente adequado^{13a-c} obtendo-se os substratos de interesse com rendimentos na faixa de 82-98 % (Esquema 10).



Esquema 10. Síntese das isatinas *N*-substituídas.

3.3.3. Estudo das condições reacionais

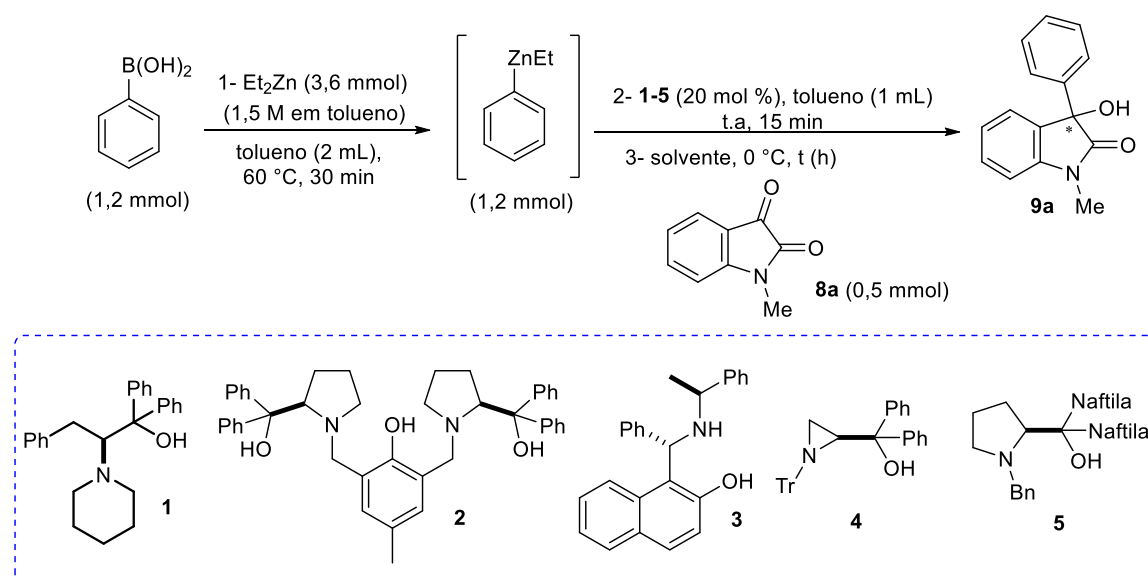
Tomando como base estudos anteriormente realizados sobre adição de espécies Ar-Zn-Et a outros substratos,⁴ para a geração da espécie nucleofílica Ar-Zn-Et empregou-se a condição estabelecida no grupo de pesquisa, na qual o ácido fenilborônico (1,2 mmol) foi submetido à reação com dietilzinco (3 equiv.), gerando *in situ* 1,2 mmol da espécie arilante Ar-Zn-Et, totalizando 2,4 equivalentes do reagente misto de zinco em relação a isatina (0,5 mmol). Como sistema padrão para o estudo das otimizações de condições reacionais, optou-se por empregar o sistema nucleofílico Ph-Zn-Et, obtido a partir da troca B-Zn entre o ácido fenilbônico e o Et₂Zn por 0,5 h a 60 °C. Como espécie

¹³ (a) Kondoh, A.; Takei, A.; Terada, M. Novel Methodology for the Efficient Synthesis of 3-Aryloxindoles: [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement-Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Sequence. *Synlett* **2016**, 27, 1848. (b) Aikawa, k.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. Palladium-Catalyzed Enantioselective Ene and Aldol Reactions with Isatins, Keto Esters, and Diketones: Reliable Approach to Chiral Tertiary Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62. (c) Kamal, A.; Babu, K. S.; Chandrasekhar, C.; Nagaraju, B.; Sastry, K. N. V.; Kumar, C. G. Catalyst-free, one pot and three-component synthesis of 4'-phenyl-1*H*-spiro[indoline-3,2'-quinazolin]-2-ones and 2,4-diphenyl-1,2-dihydroquinazolines. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 6373.

eletrofílica, utilizou-se a *N*-metil isatina **8a**, na presença de 20 mol % do amino álcool quiral **1-5** (Tabela 1).

A *N*-metil isatina **8a** (0,5 mmol) foi solubilizada por completo em 3 mL de tolueno anidro, exceto para a linha 4, quando DCM foi usado, e a adição da espécie eletrofílica ao reagente misto Ph-Zn-Et procedeu-se a 0 °C. A reação foi mantida a esta temperatura realizando-se o estudo do melhor tempo reacional para a formação do produto. O primeiro ligante a ser estudado foi o amino álcool **1** derivado da L-fenilalanina. Esse ligante se mostrou eficiente para indução de assimetria de aldeídos alifáticos, substratos desafiadores para enantiosseleção.^{4f}

Tabela 1. Otimização dos ligantes.



Entrada	Ligante	Solvente (mL)	t (h)	Rend. % ^a	e.e. % ^b
1 ^d	1	tolueno (3)	24	ND ^c	ND
2 ^d	1	tolueno (3)	6	52	0
3	1	tolueno (3)	6	90	0
4	1	DCM (1)	4	85	0
5	2	tolueno (3)	6	34	0
6	3	tolueno (3)	6	84	0
7	4	tolueno (3)	6	43	16
8	5	tolueno (3)	6	15	ND

^aRendimentos isolados. ^b Determinado por CLAE. ^c ND= não determinado. ^d Quantidade de tolueno: 1 mL (Etapa 1, formação da espécie Ph-Zn-Et) e 0,5 mL (Etapa 2, adição do ligante).

No primeiro teste, em que a reação permaneceu por 24 h não pode-se determinar a formação do produto pois observou-se intensa decomposição através de análise em CCD (Tabela 1, entrada 1). Nesse teste, a quantidade de tolueno empregada nas etapas 1 e 2 foram 1 mL e 0,5 mL, respectivamente.

Dois testes foram realizados em um tempo reacional menor, de 6 horas, no primeiro (entrada 2), manteve-se a quantidade de tolueno empregada nas etapas 1 e 2 (1 mL e 0,5 mL respectivamente). No segundo (entrada 3), a quantidade de tolueno foi aumentada para ambas as etapas, 2 mL para a etapa 1 e 1 mL para a etapa 2 (solubilização do ligante). Pode-se observar que a maior diluição do meio reacional foi favorável, levando a obtenção do produto isolado **9a**, de 52 para 90 % de rendimento (entradas 2 e 3). Devido à baixa solubilidade do substrato em tolueno, um terceiro teste foi realizado, empregando diclorometano anidro para solubilização da isatina **8a**, que pode ser totalmente solubilizada em apenas 1 mL do solvente. Essa reação permaneceu sob agitação a 0 °C por 4 horas, levando a formação do produto **9a** em 85 % de rendimento (entrada 4), resultado comparável a entrada 3. Embora o produto tenha sido obtido em um bom rendimento, a indução de assimetria não foi alcançada. Devido a isso, mantida a condição da entrada 3, foi estudado o emprego de outros ligantes para a reação (entradas 5-8).

Diferentes aminoalcoois foram avaliados como ligantes quirais para essa reação. Os ligantes empregados já foram descritos na literatura como eficientes para indução de assimetria em reações de adição de espécies nucleofílicas de zinco. Dentre eles, encontram-se, o *profenol* **2**, o amino naftol **3**, amino álcool aziridínico **4** e o amino álcool **5**, derivado da L-prolina. Entretanto, nenhum deles se mostrou eficiente para obtenção de enantiosseletividade e todos mostraram uma diminuição no rendimento, com menor diminuição para o amino naftol **3**, que mostrou rendimento de 84 % para a formação do produto (entrada 6). O amino álcool **4** contendo um núcleo aziridínico mostrou um baixo rendimento, mas foi o único a apresentar algum excesso enantiomérico, embora baixo (entrada 7).

A estrutura do produto **9a** está de acordo com os dados da literatura¹⁴ e é elucidada no espectro de RMN ¹H em CDCl₃ a 500 MHz (Figura 7).

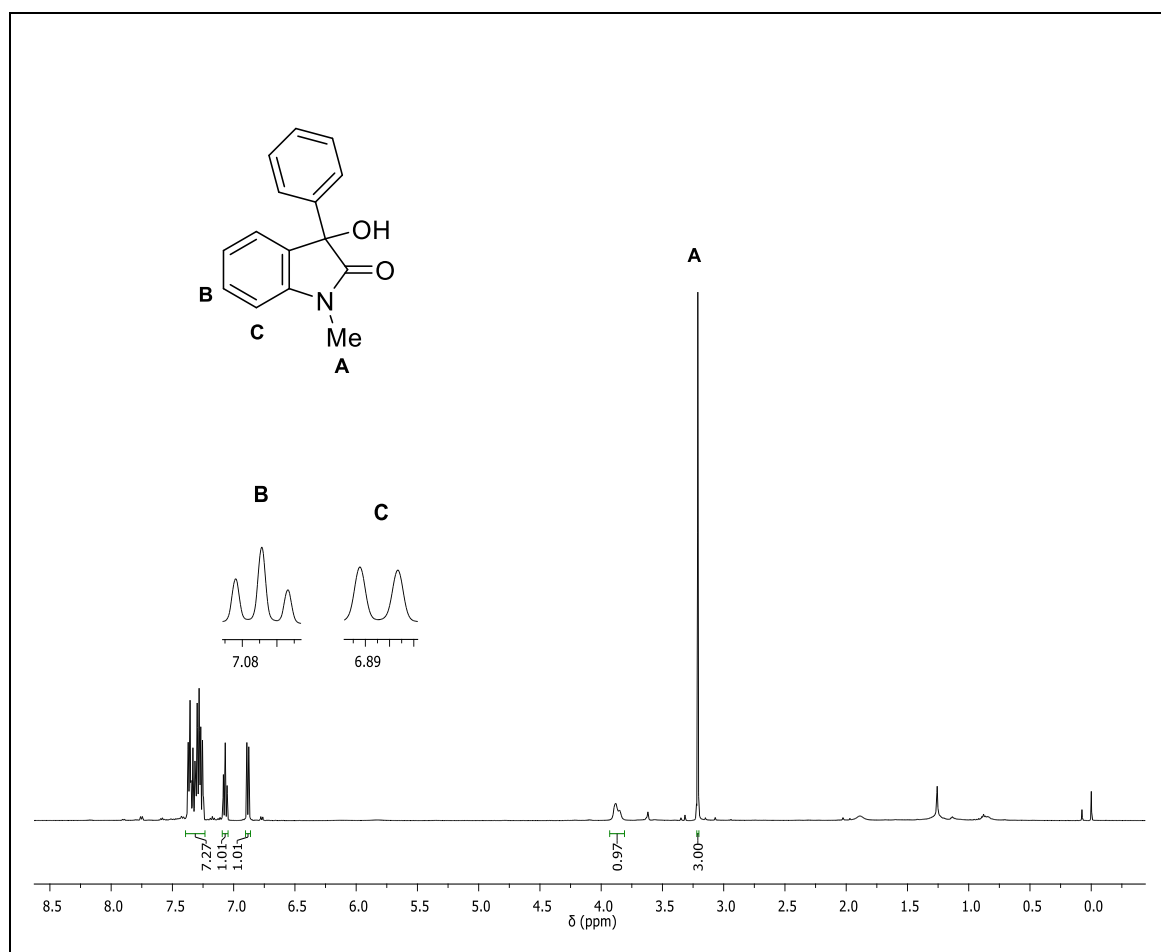
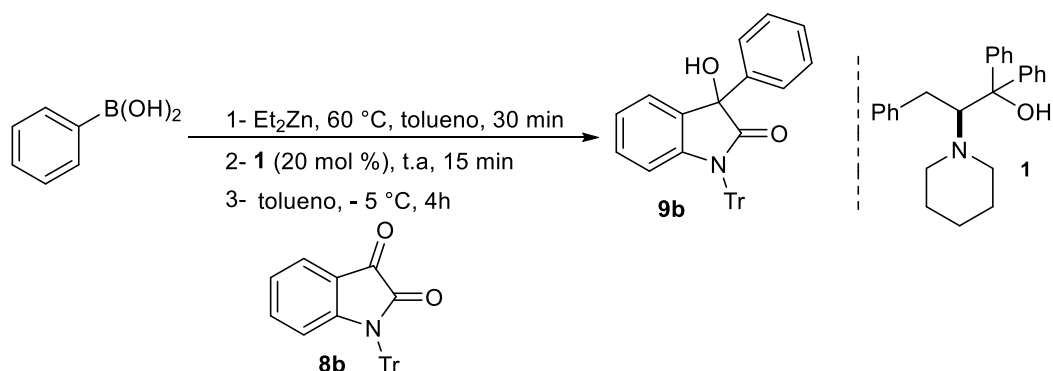


Figura 7. Espectro de RMN ¹H do composto **9a** em CDCl₃ a 500 MHz.

No espectro é possível observar um simpleto em 3,25 ppm referente aos três hidrogênios do grupo metila **A** ligado ao átomo de nitrogênio, um simpleto largo em 3,75 ppm referente ao hidrogênio do grupo hidroxila, um duplete em 6,88 ppm ($J = 7,8$ Hz) referente ao hidrogênio **C**, um tripleto em 7,07 ppm ($J = 7,5$ Hz) referente ao hidrogênio **B**, bem como um multiplete na região de 7,39-7,24 ppm referente aos sete hidrogênios aromáticos restantes.

¹⁴ Hu, J-X.; Wu, H.; Li, C-Y.; Sheng, W-J.; Jia, Y-X.; Gao, J-R. Nickel-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Addition of Aryl or Vinyl Chlorides to α -Ketoamides Through C-Cl Bond Activation. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5234.

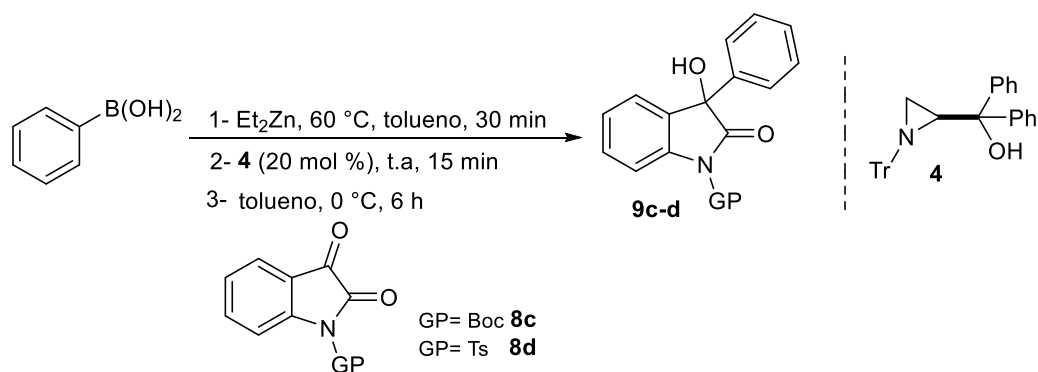
Para avaliar a influência do grupo protetor no átomo de nitrogênio da isatina, outros testes foram realizados. No esquema 11, a isatina **8b** funcionalizada com um grupo protetor volumoso tritila, foi empregada.



Esquema 11. Adição de PhZnEt ao composto **8b**.

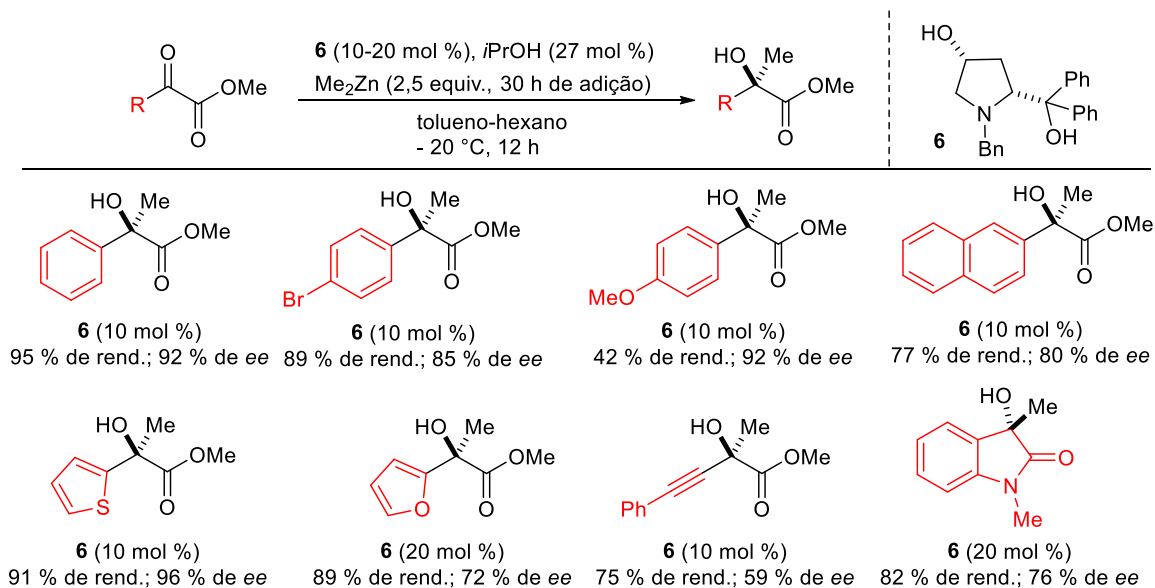
Como uma das causas possíveis para a grande dificuldade de obtenção de enantiosseletividade seria a alta reatividade no C-3 apresentada pelo substrato, optou-se pela adição lenta da espécie nucleofílica Ph-Zn-Et ao eletrófilo **8b** sob uma temperatura inferior, $-5\text{ }^\circ\text{C}$. Entretanto, a análise da reação por cromatografia em camada delgada mostrou uma mistura muito complexa, inviabilizando a determinação da formação do produto.

No intuito de verificar a influência de grupos retiradores de elétrons ligados ao átomo de nitrogênio, dois testes foram realizados, empregando o grupo *tert*-butila carbamato **8c** e um grupo tosila **8d** como grupo protetor (Esquema 12). O ligante aziridínico **4** foi empregado nesses testes, já que foi o único a apresentar excesso enantiomérico (Tabela 1, entrada 7). Entretanto, observou-se o mesmo padrão apresentado nos testes anteriores, a formação de uma mistura bastante complexa, com vários subprodutos. Além disso, mesmo depois de esforços para purificação em coluna cromatográfica, não pode-se determinar a obtenção dos produtos por RMN ^1H .



Esquema 12. Adição de Ph-Zn-Et aos compostos **8c** e **8d** na presença do ligante **4**.

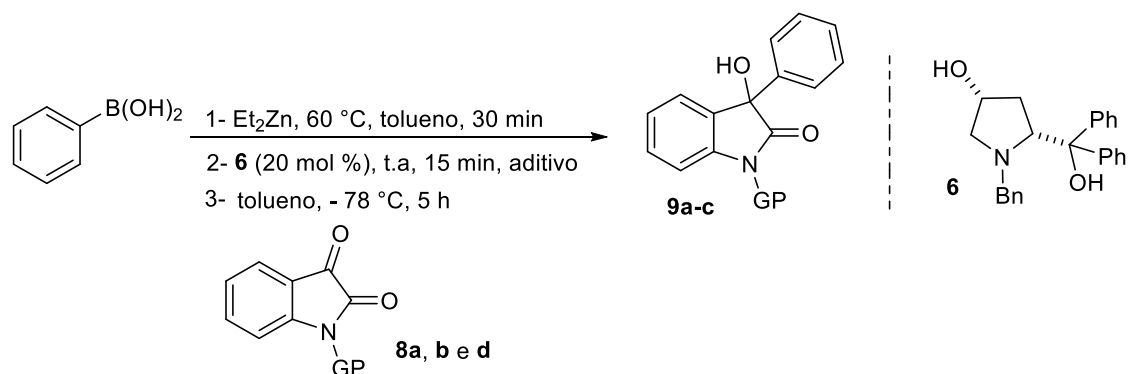
Em um estudo de alquilação assimétrica de cetonas ativadas publicado por Shibasaki e colaboradores^{12f} foi relatada a adição enantiosseletiva de Me_2Zn a α -ceto ésteres. Neste trabalho, os autores empregaram *i*-PrOH como aditivo e um ligante derivado da L-prolina (**6**) para obtenção de uma gama de álcoois terciários enantiomericamente enriquecidos. É importante destacar que neste trabalho os autores empregaram Me_2Zn , espécie que só é capaz de se adicionar com eficiência ao composto carbonílico na presença de um ligante quiral, enquanto que a espécie mista Ph-Zn-Et, mais reativa, é capaz de se adicionar mesmo sem a presença de ligante. As condições reacionais descritas para obtenção de enantiosseletividade nesse sistema exigiram uma temperatura de -20 °C e longos tempos de reação, 42 h, sendo que foi necessário 30 h de adição lenta da espécie nucleofílica Me_2Zn ao eletrófilo. Uma das espécies eletrofílicas empregada pelos autores é a *N*-metil isatina **8a**, e cabe destacar que para conseguir um excesso enantiomérico moderado para a adição de Me_2Zn a esse substrato, a carga catalítica do ligante teve que ser incrementada de 10 para 20 mol % em comparação com os demais exemplos (Esquema 13).



Esquema 13. Adição de Me_2Zn a cetonas ativadas realizada por Shibasaki e colaboradores.

Levando em conta o estudo anteriormente citado, realizou-se testes para adição de Ph-Zn-Et aos derivados isatínicos **8a-c** na presença do ligante quiral **6**. Optou-se pela adição lenta da espécie mista Ph-Zn-Et por aproximadamente 1 h a -78 °C sobre o eletrófilo e a reação foi conduzida a essa temperatura por mais 4 h na presença do ligante **6** (Tabela 2).

Tabela 2. Adição de Ph-Zn-Et na presença do ligante **6** e de *i*PrOH.



Entrada	Grupo Protetor (GP)	Aditivo (mol %)	Rend. % ^a	e.e. % ^b
1	Me (8a)	-	40	0
2	Me (8a)	<i>i</i> PrOH (27)	85	0
3	Tr (8b)	-	ND	ND ^c
4	Ts (8d)	-	24	0

^aRendimento isolado. ^b Determinado por CLAE. ^c ND= não determinado.

Diferentes substituintes no átomo de nitrogênio não mostraram qualquer influência sobre a enantiosseletividade. Quando a isatina **8b** foi empregada a mistura reacional apresentou uma mistura bastante complexa, com vários subprodutos visualizados por CCD (Tabela 2, entrada 3). Entretanto, foi possível determinar que o uso de um aditivo prótico no meio reacional (*i*PrOH) foi decisiva para o acréscimo no rendimento (Tabela 2, entradas 1 e 2).

3.4. Considerações finais

O estudo mostrou que espécies do tipo Ar-Zn-Et podem ser adicionadas ao carbono C-3 de isatinas levando a formação dos álcoois terciários correspondentes. Exemplo disso foi a obtenção, em 90 % de rendimento, do produto isolado 3-hidroxi-1-metil-3-fenilindolin-2-ona **9a**, obtido a partir da adição de Ph-Zn-Et a *N*-metil isatina **8a**. Entretanto, quando os grupos protetores no átomo de nitrogênio foram variados, problemas de decomposição foram observados. As reações apresentaram misturas bastante complexas, impedindo a visualização de possível formação do produto de interesse mesmo após purificações.

Além disso, os ligantes empregados para indução de assimetria não mostraram eficiência para essa reação. Mesmo após vários testes envolvendo diminuição do tempo reacional, diminuição da temperatura e inversão na ordem de adição não foi possível obter o produto em sua forma enantiomericamente enriquecida.

O ligante **4** levou a formação do produto **9a** com apenas 16 % de ee, isso sugere que é possível alcançar enantiosseletividade a partir dessa metodologia. Entretanto, a molécula de isatina se mostra como um substrato bastante desafiador para esse tipo de adição. A grande dificuldade para obtenção de excesso enantiomérico para as reações provavelmente está relacionada a alta reatividade apresentada pelas moléculas derivadas da isatina, bem como a reatividade do nucleófilo que está sendo adicionado. Salientando que espécies Ar-Zn-Et apresentam uma alta nucleofilicidade e a competição pela adição direta, caminho não-catalisado, com o caminho catalisado está presente.

Desse modo, há muitos problemas para serem contornados, tendo em vista a questão da reatividade dessa classe de moléculas. Assim, o estudo de condições e ligantes apropriados para a adição enantiosseletiva de espécies Ar-Zn-Et a núcleos isatínicos ainda é bastante desafiador e permanece em aberto.

Capítulo 2:
Hidroboração de alqueniloxindóis

4. Hidroboração de alqueniloxindóis

4.1 Revisão bibliográfica

Boronatos alquílicos são blocos de construção versáteis em síntese orgânica pois, são empregados em reações de acoplamento cruzado Suzuki–Miyaura com haletos alquílicos e arílicos e também podem ser convertidos nos álcoois, aldeídos e aminas correspondentes.¹⁵

A estabilidade dessas moléculas é uma vantagem quando comparada com nucleófilos organometálicos comuns com C(sp³) como, por exemplo, reagentes de Grignard.¹⁵ A diferença de eletronegatividade entre os átomos de carbono e boro é pequena, o que confere a ligação C-B um caráter covalente e devido a isso, compostos organoborados são, em geral, bastante estáveis e suportam meios reacionais com solventes alcoólicos e até mesmo água.¹⁶ A maior parte desses compostos pode ser estocado em atmosfera aberta e são facilmente purificados como compostos orgânicos comuns, por cromatografia.¹⁵ Por essa razão, a síntese de boronatos alquílicos com diversos grupos funcionais é bastante interessante.

Métodos tradicionais para o preparo de compostos de boro envolvem o emprego de reagentes de Grignard ou organolítio com o reagente de boro adequado.¹⁷ Entretanto, o uso desses métodos é limitado, devido à baixa compatibilidade com grupos funcionais.

Um outro método envolve a hidroboração de alcenos e alcinos para a preparação de boronatos alquílicos e vinílicos, que fornece alta compatibilidade com diferentes grupos funcionais e permite o uso de condições brandas de reação. A reação de hidroboração sem a utilização de catálise foi desenvolvida por H. C. Brown em 1956.¹⁸ Essa reação ocorre por meio da adição dos

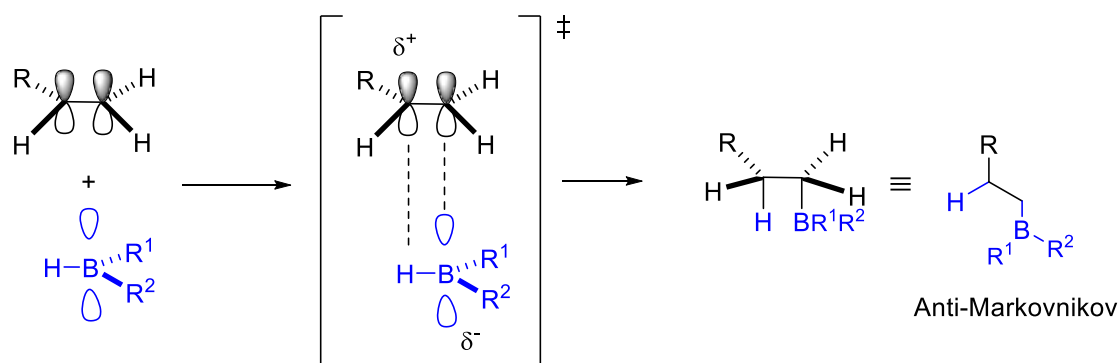
¹⁵ Liu, Y.; Zhou, Y.; Wang, H.; Qu, J. FeCl₂-catalyzed hydroboration of aryl alkenes with bis(pinacolato) diboron. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 73705.

¹⁶ Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

¹⁷ Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

¹⁸ Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. A new Technique for the conversion of olefins into organoboranes and related alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694.

átomos de boro e hidrogênio à uma ligação π_{C-C} . A adição dos átomos de boro e hidrogênio à instauração passa por um estado de transição de quatro membros, no qual estes se adicionam de maneira *syn* à dupla ligação (Esquema 14).¹⁹



Esquema 14. Hidroboração clássica de um alceno.

Inicialmente os elétrons da ligação π_{C-C} atacam o orbital *p* vazio do boro levando ao surgimento de uma carga parcial negativa no átomo de boro, enquanto que uma carga parcial positiva se aloca no carbono mais substituído, o qual acomoda melhor a carga positiva. Além de efeitos eletrônicos, efeitos estéricos também contribuem para a regioquímica da reação. Quando grupos volumosos, como cadeias alquílicas ou heteroátomos, estão presentes como substituintes na espécie de boro, a formação da ligação C-B tende a se construir no carbono mais externo ou menos substituído, de modo a evitar maior impedimento estérico (Esquema 14).

Diversos metais de transição, como platina, ródio, prata, níquel, zinco, paládio, ferro e cobre tem sido empregados para catalisar reações de hidroboração.²⁰ Dentre eles, o cobre tem sido amplamente explorado devido vantagens como baixo custo e eficiência em uma variedade de substratos. No entanto, a utilização de metais de transição em reações de hidroboração pode levar à produtos de adição com regioquímica complementar àquela originalmente descrita por Brown. A regioquímica nesse caso dependerá dos

¹⁹ Kürti, S.; Szakó, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis, 1nd ed.; Elsevier, **2005**.

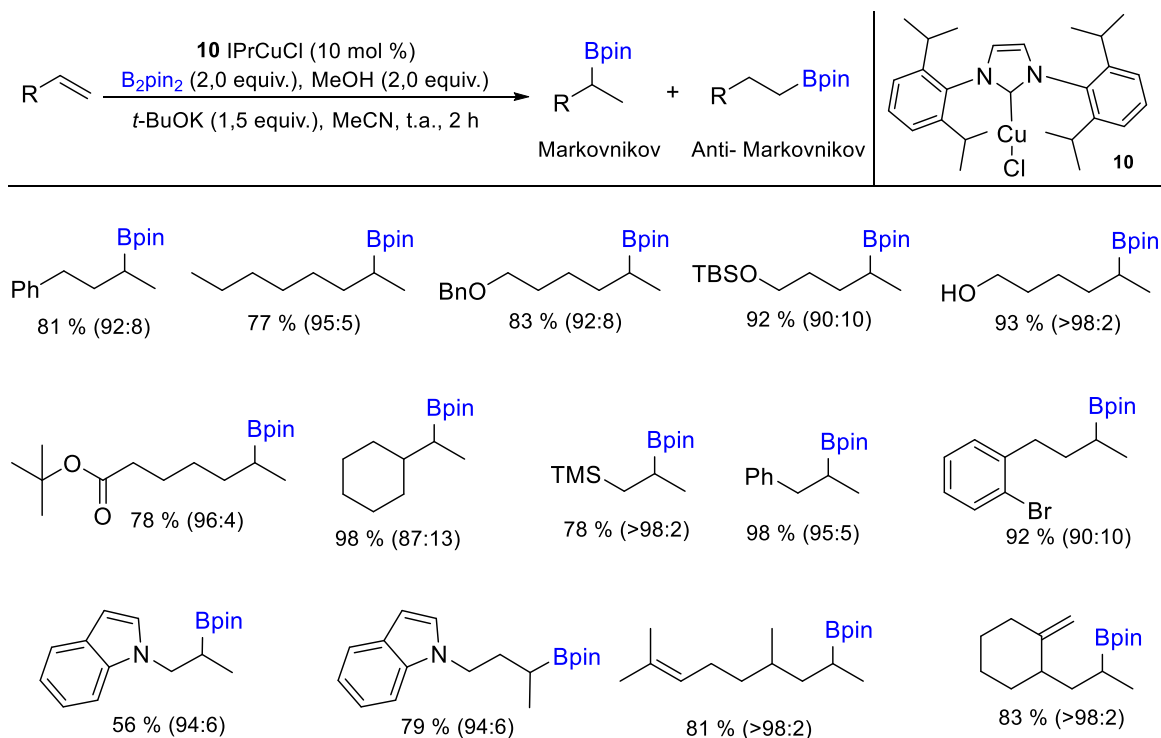
²⁰ Stavber, G.; Casar, Z. Cu^{II} and Cu⁰ Catalyzed Mono Borylation of Unsaturated Hydrocarbons with B₂pin₂: Entering into the Water. *ChemCatChem* **2014**, 6, 2162.

ligantes presentes no metal e também de fatores estéricos e eletrônicos do alceno empregado.²¹

Ligantes de carbeno do tipo NHC associados com metais de transição, em especial Cu-NHC, tem sido amplamente empregados em reações de hidroboração.²² No geral, ligantes *N*-heterocíclicos se apresentam como uma alternativa eficiente ao uso de fosfinas na química dos metais de transição. No trabalho descrito por Kerchner e Montgomery^{22f} é possível verificar a influência do catalisador de carbeno IPrCuCl **10a**, bem como a influência dos substituintes no alceno para a regioquímica alcançada na reação (Esquema 15)

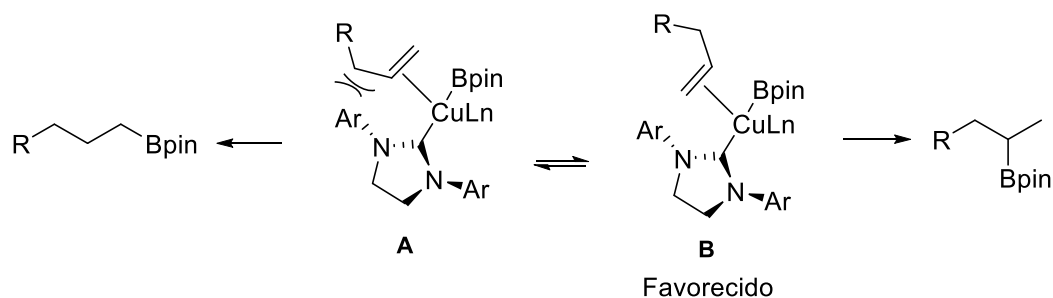
²¹ Carroll, A-M.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. The Development of Enantioselective Rhodium-Catalysed Hydroboration of Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.

²² (a) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. Efficient boron-copper additions to aryl-substituted alkenes promoted by NHC-based catalysts. Enantioselective Cu-catalyzed hydroboration reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160.; (b) Lee, Y.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. Vicinal Diboronates in High Enantiomeric Purity through Tandem Site-Selective NHC-Cu-Catalyzed Boron-Copper Additions to Terminal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234.; (c) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y. Hoveyda, A. H. Highly selective methods for synthesis of internal (α -)vinylboronates through efficient NHC-Cu-catalyzed hydroboration of terminal alkynes. Utility in chemical synthesis and mechanistic basis for selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.; (d) Jung, B.; Hoveyda, A. H. Site- and Enantioselective Formation of Allene-Bearing Tertiary or Quaternary Carbon Stereogenic Centers through NHC-Cu-Catalyzed Allylic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1490.; (e) Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. Regioselective Catalytic Hydroboration of Propargylic Species Using Cu(I)-NHC Complexes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.; (f) Kerchner, H.; Montgomery, J. A. Synthesis of Secondary and Tertiary Alkylboranes via Formal Hydroboration of Terminal and 1,1-Disubstituted Alkenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5760.



Esquema 15. Hidroboração catalisada por Cu-NHC.

A regioquímica alcançada pode ser explicada por efeitos estéricos entre a porção volumosa presente no metal e a cadeia lateral do alceno, onde o intermediário **B** é favorecido em detrimento de **A**, minimizando a repulsão entre os grupos e conduzindo a formação preferencial do produto de adição Markovnikov (Esquema 16).^{22f}



Esquema 16. Efeito estérico do substituinte do ligante metálico favorecendo uma hidroboração com aduto Markovnikov.

Com o crescente apelo para uma química mais verde, o desenvolvimento de metodologias sintéticas mais sustentáveis e ambientalmente favoráveis vem se tornando um constante desafio para os químicos. Levando isso em conta, quando há a necessidade de se empregar

metais de transição em síntese, o ideal é sempre procurar empregar metais que sejam mais abundantes e com menor nível de toxicidade, e o cobre se insere nesses quesitos.

Além disso, outro fator importante é o meio reacional. No contexto da química verde para reações, o uso de solventes de baixa toxicidade, demanda energética baixa e diminuição da poluição ambiental estão entre as questões chave para o desenvolvimento de meios reacionais alternativos. Nas reações químicas, os solventes representam cerca de 80 % do total de massa manipulada e em 70% dos casos estes solventes são incinerados. Portanto, a substituição por solventes mais ecológicos representa um efeito positivo direto na diminuição de emissão de poluentes e na segurança ambiental.²³

Do ponto de vista ambiental, a água é sem dúvida o solvente mais apropriado, pois apresenta inúmeras vantagens quando comparada com solventes orgânicos. A água não é tóxica, não é inflamável, não contribui para emissão de gases do efeito estufa e a energia necessária para obtenção em sua forma pura é baixa, sendo assim, um solvente econômico.²³ Na natureza, a água é o solvente responsável por todas as transformações químicas. Entretanto, quando se tenta mimetizar o comportamento da água em frascos reacionais essa tarefa não é tão simples quanto se deseja.²³ A sua aplicação em síntese ainda é limitada frente a várias reações químicas, em especial aquelas que contam com a utilização de catalisadores de metais de transição. Isso se deve ao fato de que grande parte dos compostos orgânicos são insolúveis ou possuem solubilidade bastante limitada em meio aquoso ou ainda passam por processos de desativação e degradação.

Uma abordagem para aumentar o potencial da água para competir com solventes orgânicos é o emprego de meio aquoso micelar. Micelas são formadas em água pura por surfactantes, moléculas anfifílicas que possuem uma parte polar, ou hidrofílica, que confere a solubilidade necessária em água e outra parte apolar, ou lipofílica, que age como solvente orgânico nesse tipo de sistema. As micelas se formam organizadamente e de maneira espontânea

²³ (a) La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A. Recent advances in catalysis in micellar media. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.; (b) Lipshutz, B. H.; Gallou, F.; Handa, S. Evolution of Solvents in Organic Chemistry. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838.

em uma concentração mínima requerida de surfactante. Essa concentração é conhecida como concentração micelar crítica (CMC) e está compreendida em uma faixa de 10^{-3} e 10^{-4} M, que varia de acordo com a estrutura lipofílica do surfactante (Figura 8).²³

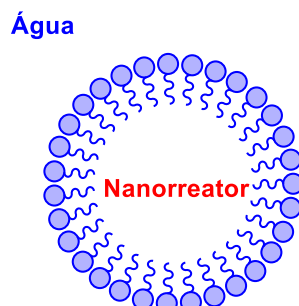


Figura 8. Representação esquemática de uma micela em meio aquoso.

Da mesma maneira que a escolha de um solvente é crucial para a eficiência de uma reação química, a escolha do surfactante também é de vital importância para determinada reação. Isso se deve ao fato de que diferentes moléculas irão afetar diretamente o formato e tamanho das micelas.

Buscando surfactantes ideais para reações catalisadas por metais de transição, Lipshutz e colaboradores empregaram com sucesso uma série de surfactantes em diversas reações de acoplamento tais como, Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira e reação de metátese cruzada de olefina e metátese de fechamento de anel.²⁴ A ideia por trás da escolha desses surfactantes se baseou nos doze princípios da química verde, procurando por um surfactante que fosse construído a partir de matérias prima ambientalmente corretas. A primeira geração de surfactantes planejados foi o PTS-600, que é constituído por uma porção de vitamina E, ligada ao polietilenoglicol (PEG-600) por uma porção derivada do ácido sebácico. O uso do PTS-600 gerou resultados

²⁴ (a) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heck Couplings at Room Temperature in Nanometer Aqueous Micelles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329.; (b) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. Room-Temperature Suzuki-Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333.; (c) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Sonogashira Couplings of Aryl Bromides: Room Temperature, Water Only, No Copper. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793.; (d) Lipshutz, B. H.; Aguinaldo, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. Olefin Cross-Metathesis Reactions at Room Temperature Using the Nonionic Amphiphile "PTS": Just Add Water. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325.; (e) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Aguinaldo, G. T. Ring-closing metathesis at room temperature within nanometer micelles using water as the only solvent. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953.

promissores em reações com catálise metálica, inspirando a continuação no estudo de novos surfactantes.²⁵ No entanto, o tamanho das micelas geradas por este surfactante era muito pequeno, e, portanto, não acomodavam bem os reagentes em seu interior. Uma nova geração veio em 2011, também um derivado da vitamina E, o TPGS-750-M.²⁶ Este surfactante difere do primeiro no *linker* entre as partes polares e apolares, bem como no tamanho da cauda polar, maior e com micelas maiores capazes de acomodar melhor os reagentes de diferentes reações. Em 2014, a terceira geração foi introduzida, o SPGS-550-M (Nok),⁷ que possui o menor custo dentre os dois anteriores, pois utiliza o fitoesterol mais abundante em alimentos, o β -sitosterol, como material de partida, em vez do α -tocoferol utilizado anteriormente (Figura 9).

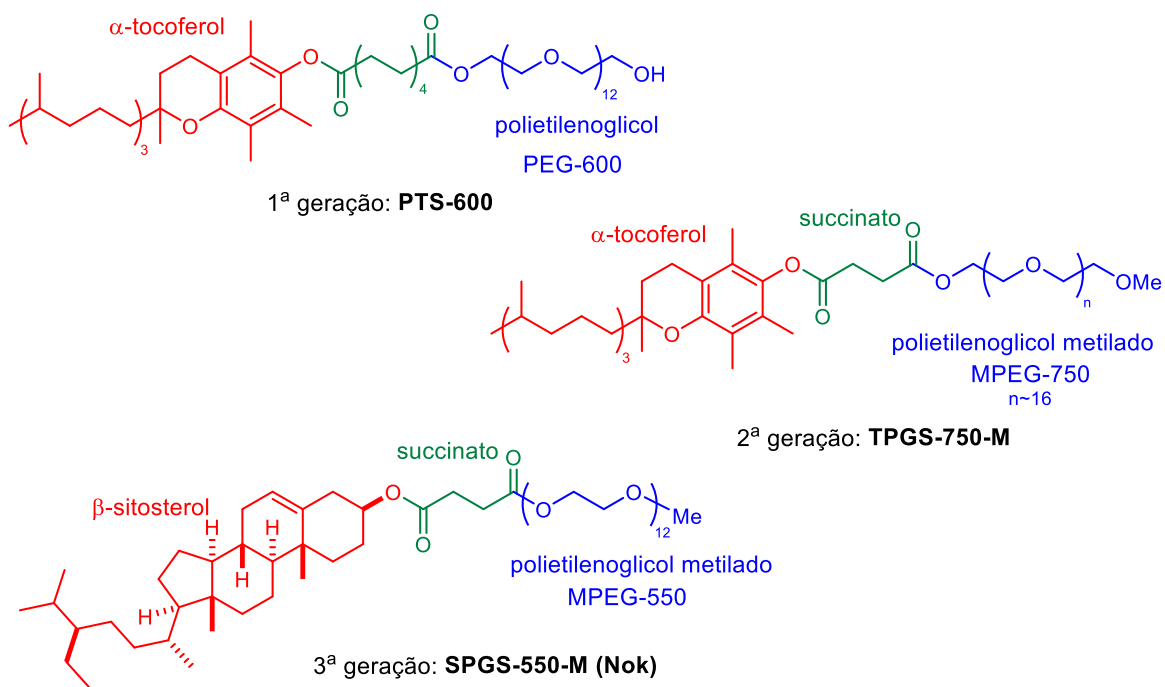
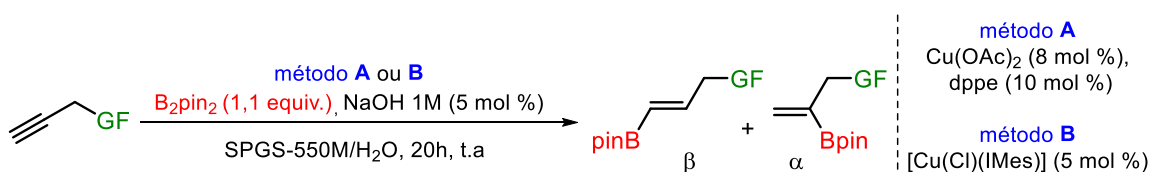


Figura 9. Estrutura dos surfactantes das três gerações.

²⁵ (a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transition-metal-catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59.; (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. "Designer"-surfactant-enabled cross-couplings in water at room temperature. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3.

²⁶ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379.

Dentro desse contexto, nosso grupo de pesquisa vem desenvolvendo novas metodologias sintéticas, especialmente em reações catalisadas por metais de transição em meio aquoso. Recentemente, foi reportada a reação de hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar, utilizando o surfactante SPGS-550-M.⁵ Nesse estudo, verificou-se que é possível obter seletivamente os produtos de α - e β -borilação apenas variando o sistema catalítico de cobre. Utilizando $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ como catalisador e a fosfina bidentada dppe como ligante obtém-se o produto de β -borilação. Trocando o catalisador para a espécie de $\text{Cu}(\text{I})\text{-NHC}$, o $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ foi possível obter o produto de α -borilação (Esquema 17).



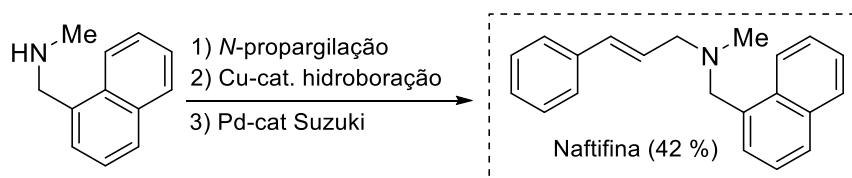
Esquema 17. Reação de hidroboração conduzida em meio aquoso micelar.

Tendo a possibilidade de realizar uma reação de acoplamento de Suzuki com o boronato vinílico obtido, foi investigada a possibilidade de realizar as reações de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki, em um mesmo frasco reacional, ou seja, de maneira *one-pot*.⁶ Utilizando-se o mesmo sistema reacional para a reação de hidroboração e após transcorrido o tempo de reação, o catalisador de paládio $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, o haleto de arila e K_2CO_3 foram adicionados ao mesmo frasco reacional. Esse protocolo omite a necessidade de purificação do intermediário borilado, levando a formação do produto em bons rendimentos para duas etapas reacionais. Vale destacar que uma gama de haletos de arila com diferentes substituintes foram suportados pela reação levando a formação dos produtos correspondentes com até 83 % de rendimento (Esquema 18).



Esquema 18. Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki one-pot em meio aquoso micelar.

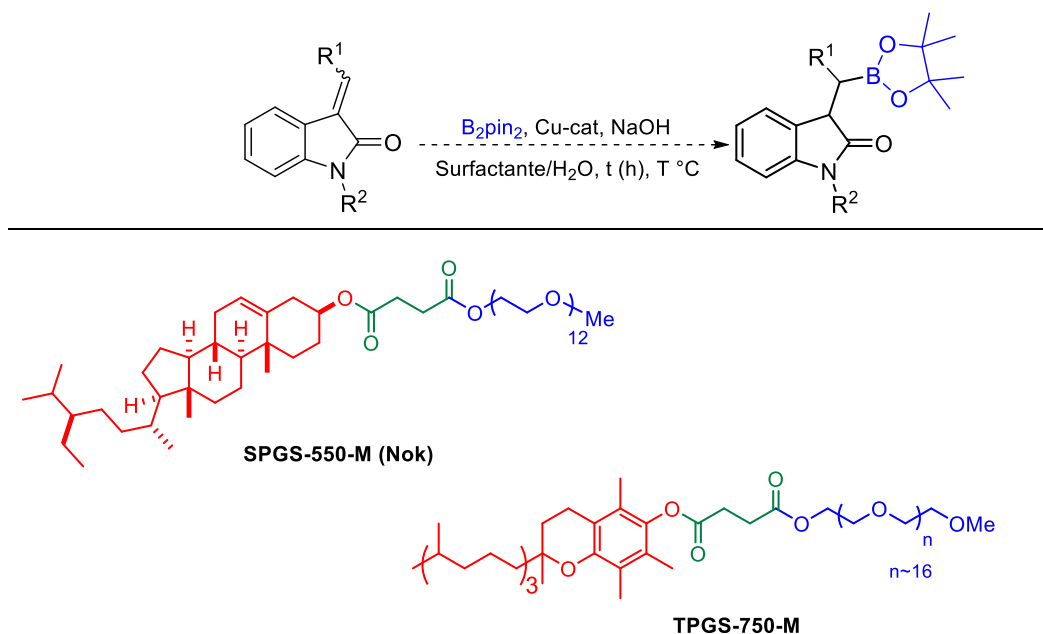
Além disso, foi possível realizar a síntese do potente antifúngico naftifina em 3 etapas totalmente em água, aplicando o protocolo desenvolvido. O produto foi obtido em 42% de rendimento após todas as etapas reacionais (Esquema 19).



Esquema 19. Síntese do antifúngico naftifina em meio aquoso micelar.

4.2. Objetivos

O objetivo desse trabalho foi realizar a hidroboração de moléculas α,β -insaturadas derivadas da isatina (alqueniloxindóis), empregando uma metodologia em condições brandas e ambientalmente correta através de catálise de cobre, em um meio reacional livre de solventes orgânicos. Para isso, um meio aquoso micelar com surfactantes oriundos de matéria-prima renovável, como o SPGS-550-M⁷ e o TPGS-750-M²⁶ foi aplicado (Esquema 20).

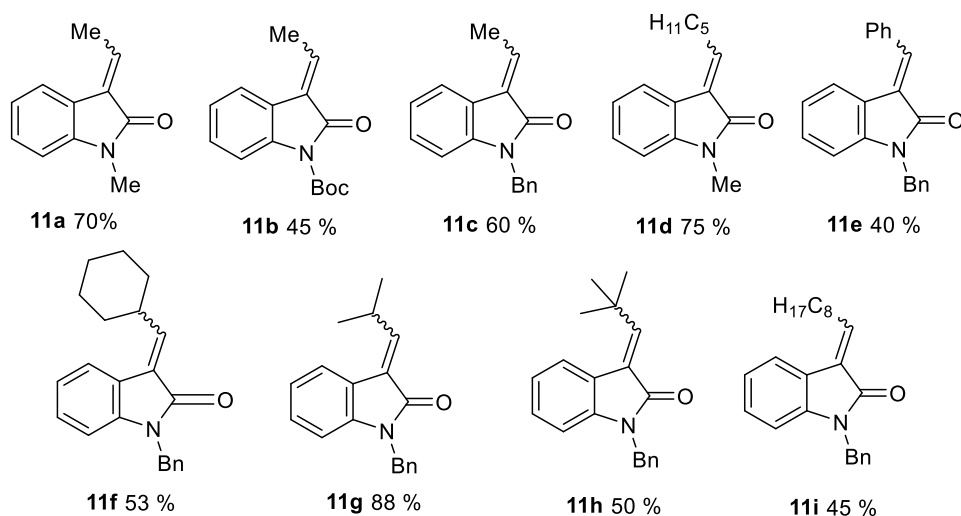
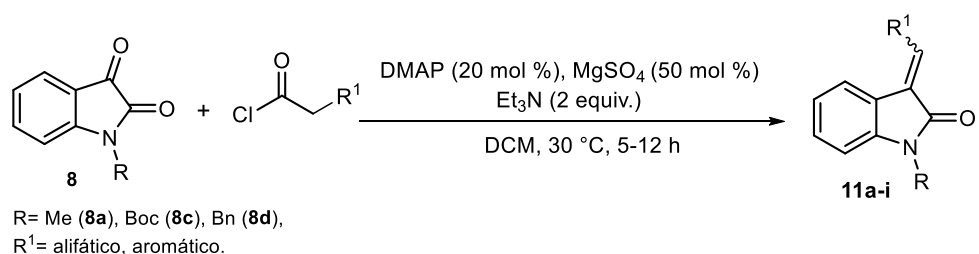


Esquema 20. Hidroboração de isatinas α,β -insaturadas catalisada por cobre.

4.3. Apresentação e discussão dos resultados

4.3.1. Preparação dos materiais de partida

Os materiais de partida α,β -insaturados foram sintetizados de acordo com procedimentos descritos na literatura.²⁷ Para isso, as isatinas **8** foram reagidas com os cloretos de acila desejados, na presença de Et₃N, DMAP, MgSO₄ em diclorometano, a uma temperatura de 30 °C e por tempos reacionais em uma faixa de 5 a 12 h, levando a formação dos alcenos de interesse **11a-i** como uma mistura de isômeros *E:Z* tipicamente em uma proporção de 4:1 (Esquema 21).



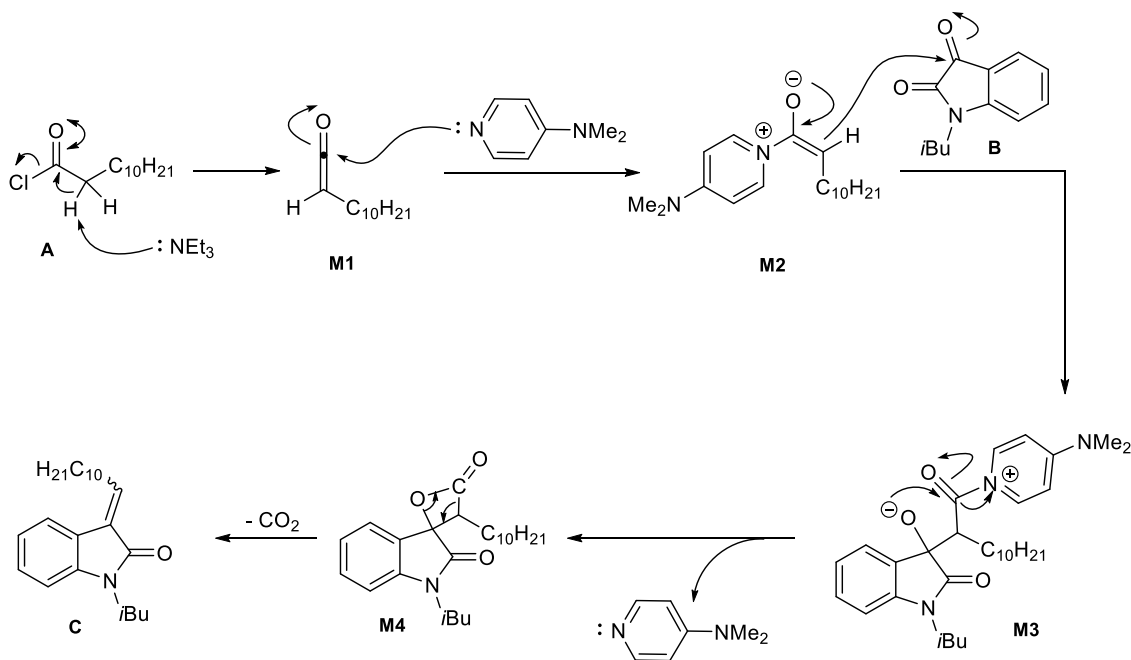
Esquema 21. Síntese dos materiais de partida **11a-i**.

Os isômeros foram separados em coluna cromatográfica para a realização da reação de hidroboração e todos os materiais de partida tiveram que ser empregados nas hidroborações imediatamente após o seu preparo, pois em questão de poucos dias armazenados sob refrigeração observou-se

²⁷ Chen, L.; Wu, Z.; Peng, L.; Wang, Q.; Xu, X.; Wang, L. A new cyclization/decarboxylation reaction of isatins with acyl chlorides for the facile synthesis of 3-alkenyl-oxindoles. *Chin. J. Chem.* **2014**, 32, 844.

decomposição dos materiais de partida, tanto pelo aspecto físico (mudanças de coloração), quanto por análise em CCD e RMN ^1H .

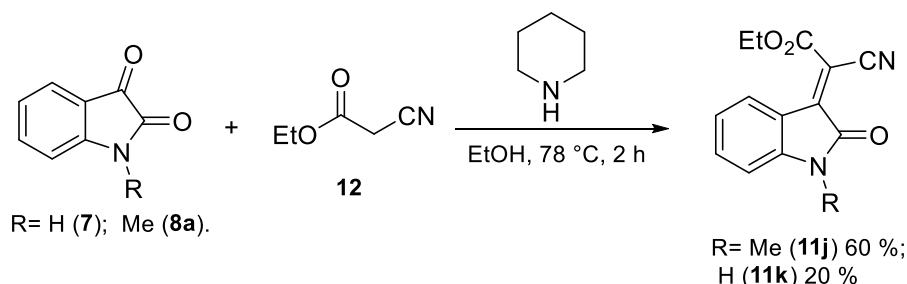
O mecanismo proposto para essa reação foi baseado em um estudo de espectroscopia de massas de alta resolução, onde os autores monitoraram a razão massa/carga (m/z) dos intermediários de reação confirmando a presença das espécies **M1**, **M2**, **M3** e **M4** (Esquema 22).



Esquema 22. Mecanismo proposto para a formação das moléculas **11a-i**.

Primeiramente o par de elétrons livre da trietilamina remove o hidrogênio ácido α -carbonílico do cloreto e a restituição da ligação $\text{C}=\text{O}$ ocorre com a expulsão do íon cloreto levando a formação do ceteno **M1**. Este, por sua vez, sofre ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio piridínico do DMAP levando a formação do intermediário zwitteriônico **M2**. Na sequência, o intermediário **M2** reage com a isatina **B** levando a formação da espécie **M3** que a partir de uma ciclização intramolecular, onde o par de elétrons do átomo de oxigênio ataca o carbono da ligação $\text{C}=\text{O}$, acarretando a expulsão do DMAP e a formação de um novo intermediário **M4** contendo um ciclo de quatro membros. O intermediário **M4** leva a formação do alceno **C** através de um rearranjo eletrônico que conduz a formação de uma nova ligação π C-C com a extrusão de CO_2 .

Os materiais de partida **11j** e **11k** foram sintetizados de acordo com a literatura,²⁸ através de uma condensação de Knoevenagel entre as isatinas **7** ou **8a** e o 2-cianoacetato de etila **12** na presença de quantidade catalítica de piperidina (10 mol %) (Esquema 23).

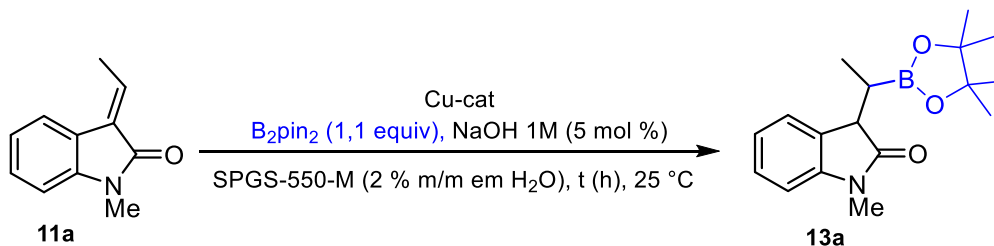


Esquema 23. Síntese dos materiais de partida **11j** e **11k**.

4.3.2. Estudo das condições reacionais e variação do escopo

Para o estudo das melhores condições reacionais estabeleceu-se como substrato padrão o *N*-metil alqueniloxindol **11a**. Levando em conta estudos de hidroboração já estabelecidos pelo grupo, a reação foi realizada a temperatura ambiente, empregando o bis(pinacolato)diboro (1,1 equiv.) como agente borilante na presença de uma solução aquosa de NaOH 1M (5 mol %) como base e SPGS-550-M (2% m/m em H₂O) (0,5 mL) como surfactante. O catalisador de cobre e o tempo de reação foram avaliados (Tabela 3).

²⁸ Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. Phosphorus-containing Lewis base catalyzed highly regioselective cyclization of isatin derived electron-deficient alkenes with but-3-yn-2-one. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2401.

Tabela 3. Otimização das condições reacionais.


Entrada	Cat. Cu (mol %)	t (h)	Rend. % ^a
1	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (8), dppe (10)	18	37
2	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	18	54
3 ^b	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	18	65
4	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	4	55

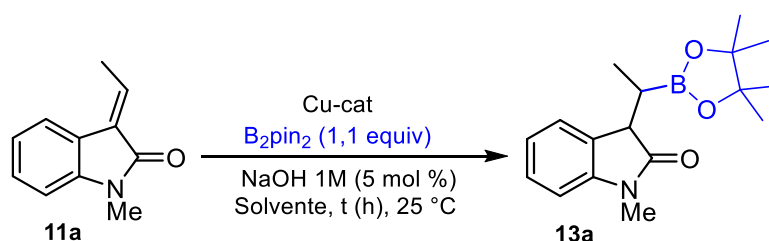
^aRendimentos isolados. ^b1,5 equiv. de B₂pin₂.

Inicialmente, quando o catalisador Cu(OAc)₂.H₂O (8 mol %) e o ligante de fosfina dppe (10 mol %) foram empregados, o produto hidroborado foi obtido em um rendimento de 37 % (Tabela 3, entrada 1). Mudando a fonte de cobre para um catalisador de carbeno [Cu(Cl)(IMes)] (5 mol %), pode-se observar uma melhora significativa no rendimento (entrada 2), porém ainda modesta. No intuito de verificar a influência da quantidade do agente borilante, realizou-se um teste com 1,5 equiv. de B₂pin₂ e o produto pode ser obtido com rendimento de 65 %, um acréscimo modesto para justificar o aumento de B₂pin₂ na reação (entrada 3). Ao diminuir o tempo reacional de 18 h para 4 h, observou-se que o rendimento foi mantido (entradas 2 e 4).

Embora o rendimento isolado obtido para as hidroborações na presença do catalisador de carbeno tenha sido baixo, mesmo em 4 h foi possível observar por cromatografia em camada delgada o consumo total do material de partida **11a** e a análise de RMN ¹H do composto bruto mostrou apenas os sinais referentes aos hidrogênios do produto e do pinacol residual, formado no curso da reação pela clivagem da molécula de B₂pin₂. Uma explicação plausível para essas perdas de massa poderia estar relacionada a uma extração ineficaz do produto após o término da reação. Inicialmente, o processo de extração se deu por uma filtração simples, apenas adicionando o

agente secante MgSO_4 ao frasco reacional e lavando o frasco com AcOEt (3 x 1 mL) (**Extração A**). Como o meio reacional é um meio aquoso micelar, as espécies orgânicas, devido a afinidade, ficam na parte interna da micela (parte lipofílica). Possivelmente a extração simples não foi efetiva para extração do produto do interior da micela. No intuito de verificar a eficiência do método de extração **A** outras técnicas foram empregadas e concomitantemente, deu-se sequência no estudo de variáveis como catalisador, tempo e outros solventes (Tabela 4).

Tabela 4. Otimização e variação nos métodos de extração.



Entrada	cat Cu (mol %)	Solvente	Extração ^a	t (h)	Rend. %
1 ^c	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	A	4	55
2	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	B	4	83
3	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	B	2	81
4 ^c	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	TPGS-750-M	B	4	80
5 ^b	[Cu(Cl)(IPr)] (5)	SPGS-550-M	B	4	41
6	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	H ₂ O	B	4	87
7	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	C	4	83
8	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	H ₂ O	C	4	85
9	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	EtOH	D	4	97

^a**A:** extração no frasco reacional (3x1mL AcOEt) e MgSO_4 . **B:** Extração no funil (3x5 mL AcOEt), NaCl_{sat} , $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$. **C:** Filtração direta através do polímero poliácridato de sódio, disponível em fralda de bebês. **D:** filtração direta sobre papel filtro. ^bMaterial de partida não foi totalmente consumido. ^cTPGS-750-M 2 % em H₂O (m/v), SPGS-550-M 2 % em H₂O (m/v).

Ao empregar o método de extração tradicional, em funil de extração, saturando a mistura com soluções de NaCl_{sat} e $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{sat}}$ e extraíndo com AcOEt (3 x 5 mL) (**Extração B**) o produto **13a** pode ser isolado em 83 % de rendimento, comprovando que a extração **A** estava sendo ineficiente para a recuperação do produto do meio reacional (comparar Tabela 4, entradas 1 e 2). Diminuindo o tempo reacional de 4 para 2 h, o produto foi isolado em um rendimento equiparável (Tabela 4, entrada 3). Entretanto, por CCD foi possível observar que não houve o consumo total do material de partida.

Empregando o surfactante TPGS-750-M, que apresenta um tamanho de micela maior quando comparado com o SPGS-550-M o produto foi obtido em 80 % de rendimento (entrada 4).

A variação do catalisador de carbeno para $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IPr})]$ (5 mol %) **10a** (Figura 10), um catalisador com substituintes mais volumosos, resultou em um decréscimo acentuado no rendimento que pode estar associado a um maior impedimento estérico entre os substituintes isopropilas e a cadeia lateral da isatina na etapa de borocupação (entrada 5).

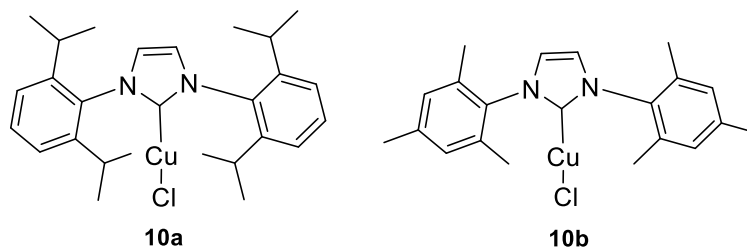


Figura 10. Estrutura dos catalisadores $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IPr})]$ **10a** e $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$ **10b**.

No intuito de verificar a importância do sistema micelar no curso da reação, realizou-se um teste empregando apenas H_2O como solvente e interessante, a reação levou à formação do produto em 87 % de rendimento, mostrando uma excelente robustez do sistema catalítico empregado (entrada 5).

Uma técnica de extração/purificação desenvolvida por Lipshutz e Ghorai foi testada, onde o tratamento final da reação ocorre diretamente em coluna cromatográfica, empregando no topo da coluna uma pequena quantidade de polímero absorvente de H_2O , poliacrilato de sódio (disponível em fraldas de

bebês).²⁹ O surfactante fica retido no topo da coluna juntamente com a água que fica retida no polímero, podendo-se obter o produto de interesse em sua forma pura seguindo o processo de uma coluna cromatográfica em sílica normal, usando a quantidade mínima necessária de solvente orgânico como eluente (Figura 11).



Figura 11. Filtração direta em coluna cromatográfica empregando polímero absorvente de água poliacrilato de sódio.

A técnica desenvolvida por Lipshutz (**Extração C**) se mostrou bastante eficiente para a extração e purificação de reações em H₂O, com ou sem surfactantes, levando ao produto de hidroboração em 83 e 85 % de rendimento, respectivamente (entradas 7 e 8).

No intuito de elevar o rendimento da reação, optou-se por empregar um solvente orgânico de baixa toxicidade. Para isso, etanol foi selecionado como solvente e se mostrou bastante eficiente, levando a formação do produto de interesse **13a** em 97 % de rendimento (entrada 9). A técnica de extração nesse caso também envolveu o uso de quantidade mínima de solvente orgânico, uma vez que a reação realizada em etanol permitiu uma filtração simples sobre papel filtro, empregando acetato de etila (~5 mL) para a lavagem do frasco reacional e do papel filtro (**Extração D**).

Com os testes de otimização realizados, constatou-se que SPGS-550-M em água, H₂O e EtOH se mostraram bons solventes para a reação de hidroboração da isatina α,β -insaturada **11a** na presença do catalisador de

²⁹ Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E Factor? *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660.

carbeno [Cu(Cl)(IMes)] (5 mol %) **10b**, NaOH 1M (5 mol %), B₂pin₂ (1,1 equiv.) a temperatura ambiente por 4 horas (Tabela 4, entradas 5, 6 e 8).

O espectro de RMN ¹H do produto **13a** é apresentado abaixo (Figura 12). Os sinais aparecem duplicados na região alifática compreendida entre 0,8 e 3,7 ppm, referente aos dois diastereoisômeros advindos da formação de dois novos centros estereogênicos após a hidroboração. O composto **13a** é obtido como uma mistura de diastereoisômeros na proporção de 1,0:0,6, como pode ser observado nos dois dupletos pertencentes ao hidrogênio α-carbônico **B**, o primeiro em 3,66 (d, $J_{trans} = 4,0$ Hz, 1H) e o segundo em 3,69 (d, $J_{cis} = 2,8$ Hz, 0,6H).

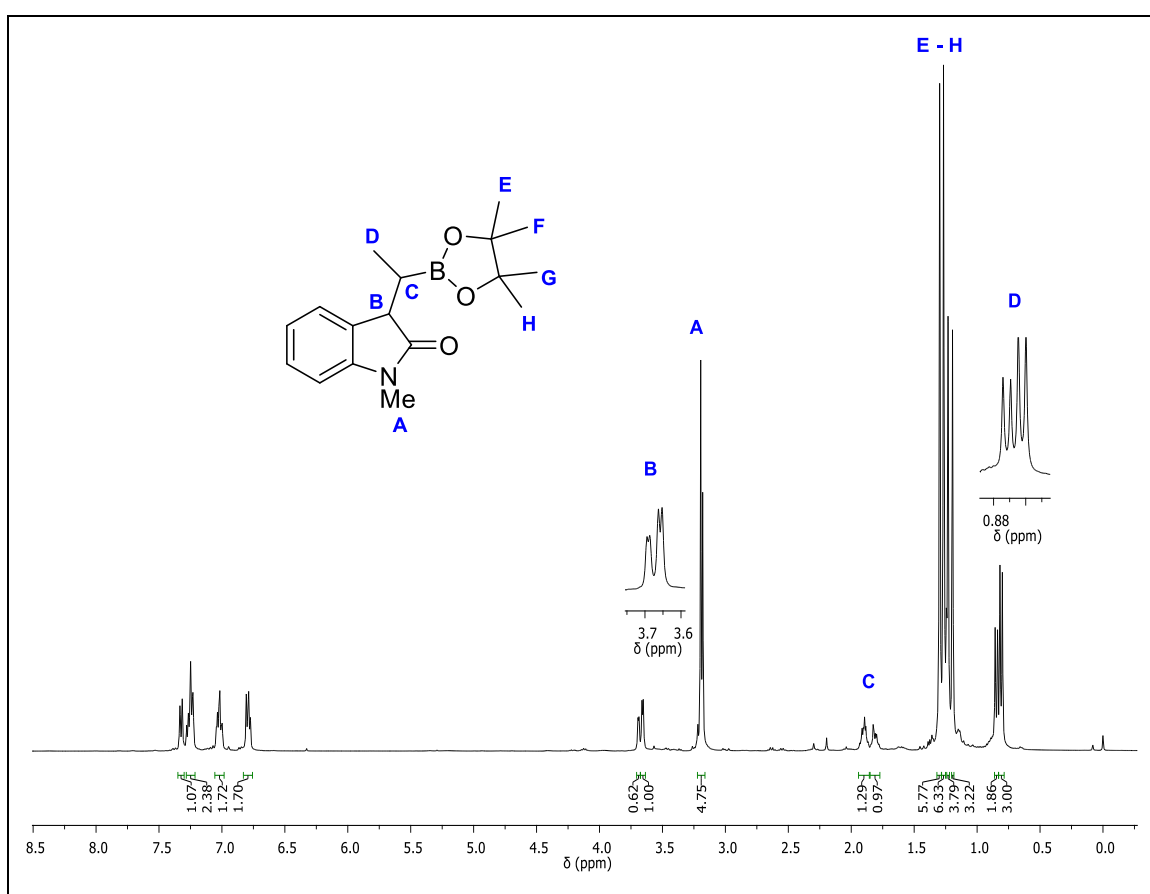


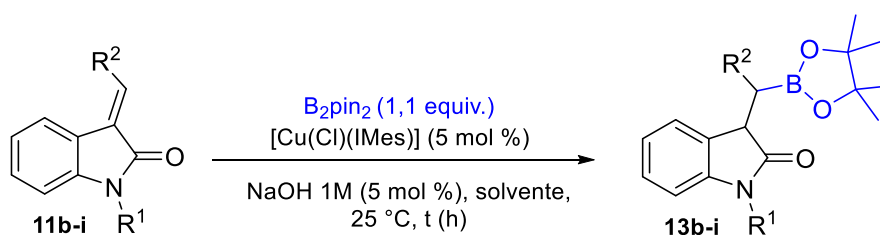
Figura 12. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ a 400 MHz da mistura diastereoisomérica do composto **13a**.

Em 0,81 e 0,85 ppm observa-se dois dupletos pertencentes aos hidrogênios **D**, o primeiro integrando para 3H e o segundo para 1,8H, ambos com a constante de acoplamento de 7,2 Hz proveniente do acoplamento com o hidrogênio **C**. Para cada isômero, as metilas ligadas a porção Bpin desdobram em dois simpletos com deslocamentos distintos, sendo assim, observa-se na

região 1,20 - 1,30 ppm quatro simpletos referentes aos hidrogênios **E**, **F**, **G** e **H** das metilas ligadas no Bpin. O hidrogênio **C** acopla com **D** e **B** desdobrando o sinal em dois multipletos, um para cada isômero, um deles compreendido na região de 1,85-1,76 ppm (m, 0,6H) e o outro na faixa de 1,94-1,86 (m, 1H). Em 3,19 e 3,18 ppm observa-se os dois simpletos referentes aos hidrogênios da metila ligada ao átomo de nitrogênio, juntos integram para 4,8H, seguindo a proporção dos isômeros. Os hidrogênios pertencentes ao anel aromático dos dois diastereoisômeros são observados na região 6,82-7,35 ppm como multipletos.

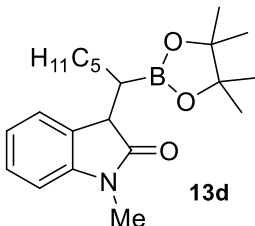
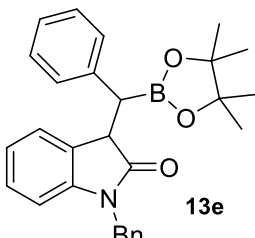
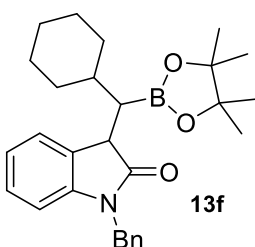
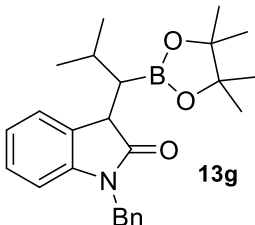
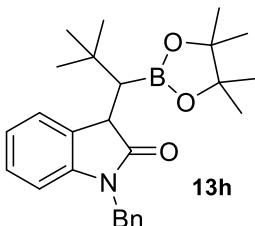
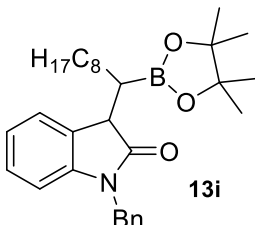
De posse das melhores condições reacionais, o próximo passo foi aplicar a metodologia para diferentes substratos, variando a cadeia lateral do alceno e os substituintes no átomo de nitrogênio. Uma gama de produtos borilados **13b-i** pode ser obtida empregando os alcenos **11b-i** (Tabela 5).

Tabela 5. Variação do Escopo.



Entrada	Produto	Solvente ^b	t (h)	Rend. % ^a
1	 13b	H ₂ O	4	0
		SPGS-550-M	4	0
		EtOH	4	80
2	 13c	SPGS-550-M	4	0
		EtOH	4	80

Continuação da Tabela 5.

3	 <p>13d</p>	SPGS-550-M	18	57
		EtOH	4	83
4	 <p>13e</p>	EtOH	4	75
5	 <p>13f</p>	EtOH	4	30
		EtOH	18	80
6	 <p>13g</p>	EtOH	4	87
7	 <p>13h</p>	EtOH	4	85
8	 <p>13i</p>	EtOH	4	70

^aRendimento isolado. ^b SPGS-550-M 2 % em H₂O (m/v).

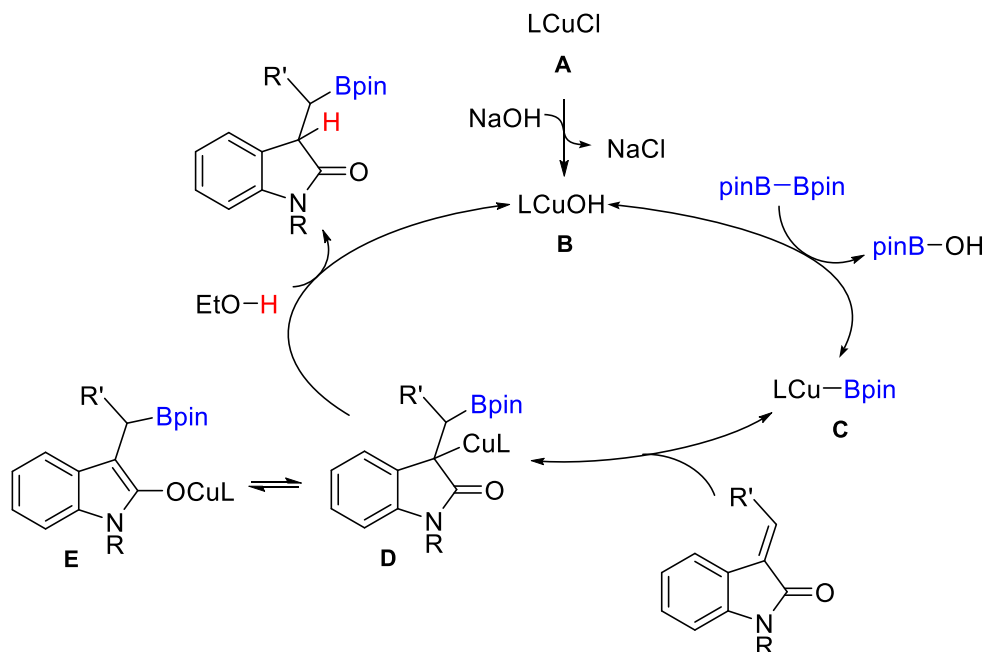
Quando o alceno **11b** substituído com o grupo carbamato foi empregado, as reações conduzidas em meio aquoso, com ou sem a presença de SPGS-550-M não levaram a formação do produto. Análises de cromatografia em camada delgada mostraram que não houve o consumo do material de partida. Entretanto, quando se utilizou etanol como solvente o produto foi obtido com 80 % de rendimento (Tabela 5, entrada 1). O mesmo resultado foi observado quando o material de partida com o grupo *N*-benzila foi empregado (entrada 2). Ao aumentar o número de carbonos da cadeia lateral do alceno, a reação necessitou de um tempo maior quando conduzida na presença de surfactante. Ainda assim, o rendimento obtido para o produto **13d** em meio aquoso não foi comparável com o obtido quando a reação foi conduzida em um tempo de 4 horas em etanol (entrada 3).

Com base nesses resultados, verificou-se que o emprego de meio aquoso não se mostrou eficaz frente a variações de substituintes no substrato. Em contrapartida, o etanol se mostrou um meio bastante eficiente e robusto frente a estas variações. Assim, fixou-se etanol como o melhor solvente para as reações subsequentes.

Fixando o grupo protetor benzila como substituinte no átomo de nitrogênio e variando os substituintes do alceno verificou-se que a metodologia de hidroboração empregada se mostrou bastante eficiente frente a uma variedade de substratos, levando aos produtos hidroborados com rendimentos na faixa de 70-87 %, tanto para grupos alquílicos de cadeia longa, de cadeia ramificada e grupo aromático (entradas 4 - 8). Uma exceção foi encontrada quando se empregou um substrato de cadeia alquílica cíclica, o ciclohexila **11f**, nesse caso foi requerido um tempo maior de reação para obtenção do produto **13f** em 80 % de rendimento (entrada 5). O aumento do tempo para esse caso pode ser justificado pelo maior volume estérico do grupo ciclohexila que provavelmente dificulta a aproximação na etapa de borocupração, tornando a reação mais lenta.

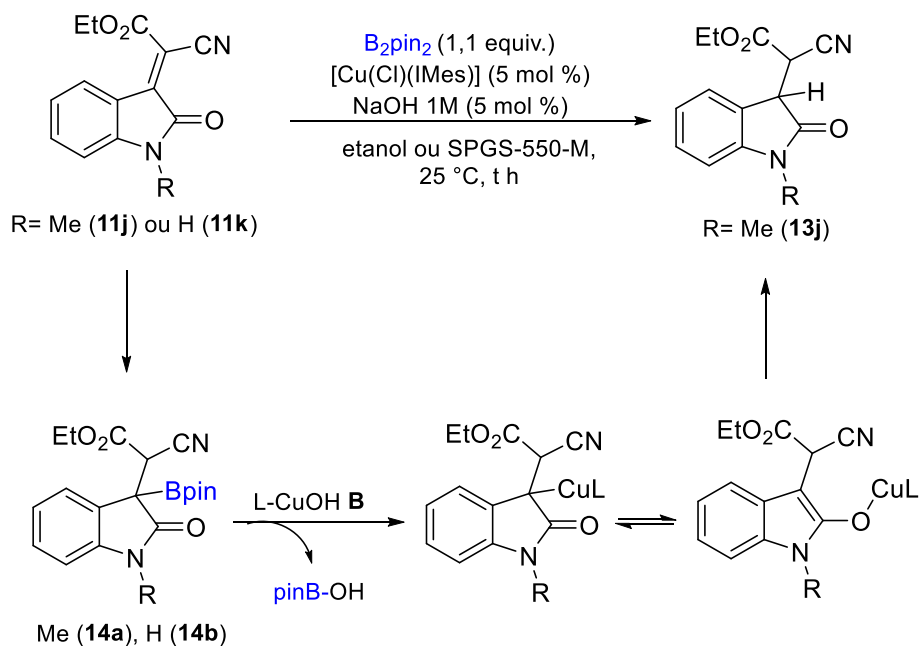
O ciclo catalítico proposto para essa reação inicia com a formação do alcóxido de cobre **B** a partir da espécie de cobre (I) LCuCl e a base NaOH. A segunda etapa consiste na geração da espécie nucleofílica de boro LCu-Bpin **C**, a partir da reação do alcóxido de cobre **B** com bis(pinacolato) de diboro. A

espécie nucleofílica **C** reage com o substrato isatínico através de uma reação de boro-cupração, onde os átomos de cobre e boro se adicionam de maneira *syn* à dupla ligação levando a formação do boro-cuprato **D** que está em equilíbrio com enolato de cobre **E**. Por último, ocorre a protonação do intermediário **D** por uma fonte prótica, que pode ser tanto da água presente no meio quanto do etanol, levando a obtenção do produto hidroborado e restituindo o catalisador **B** (Esquema 24).



Esquema 24. Ciclo catalítico proposto.

Quando a metodologia foi aplicada para materiais de partida contendo grupo éster e nitrila na dupla ligação, os produtos de hidroboração **14a** e **14b** não puderam ser isolados, e os produtos correspondentes da reação de protodeborilação foram observados. Uma explicação plausível para esse resultado seria a ocorrência de uma reação subsequente, onde os produtos hidroborados reagem novamente com a espécie catalítica de cobre LCuOH (**B**) levando a formação de um enolato de cobre que sofre nova protonação para gerar os produtos protodeborilados (Esquema 25).

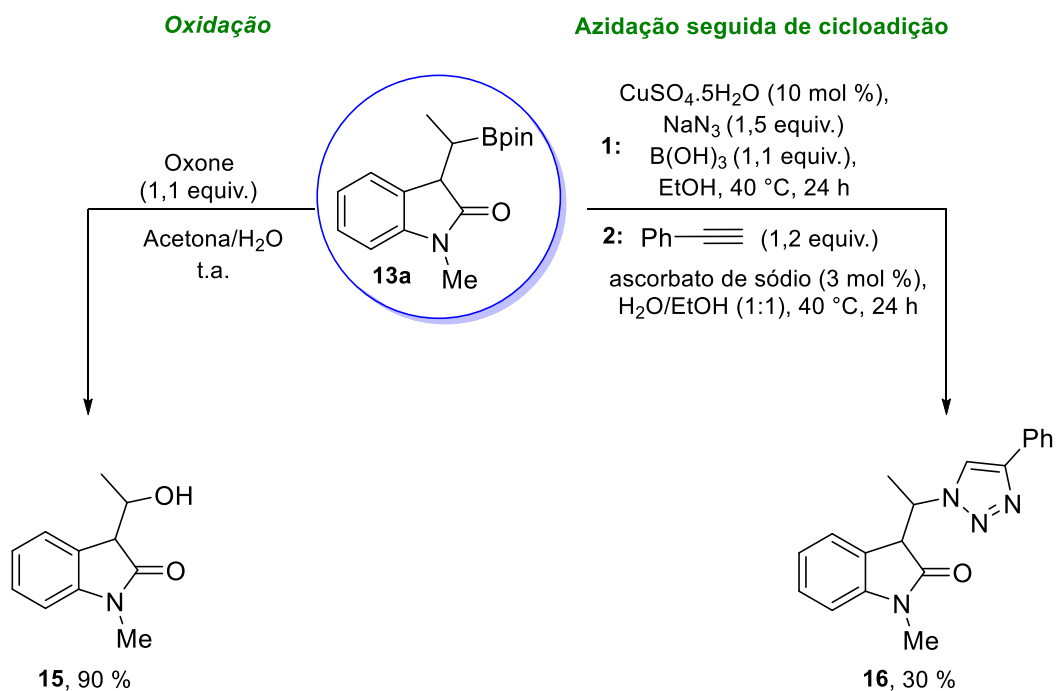


Esquema 25. Reação com os materiais de partida **11j** e **11k** conduzindo aos produtos de protodeborilação.

Alguns experimentos sem sucesso foram realizados visando a obtenção de **14a** e **14b**, empregando água, SPGS-550-M e também etanol. Além disso, o tempo de reação também foi investigado (18 h, 4 h e 1,5 h), mas em todos os casos o produto de protodeborilação foi obtido, evidenciando a rapidez com que essa reação se procede.

A fim de demonstrar a versatilidade como intermediários sintéticos dos boronatos alquílicos sintetizados, tomou-se como padrão o produto **13a** que foi empregado como precursor para síntese de moléculas com outras funcionalidades. Primeiramente, o composto **13a** foi submetido a uma reação de oxidação, levando a formação do álcool **15** em 90 % de rendimento (Esquema 26).³⁰ O produto **13a** também foi submetido a uma reação de azidação seguida de cicloadição [3 + 2], conduzindo a formação do triazol **16**, de maneira *one pot*, em 30 % de rendimento (Esquema 26).

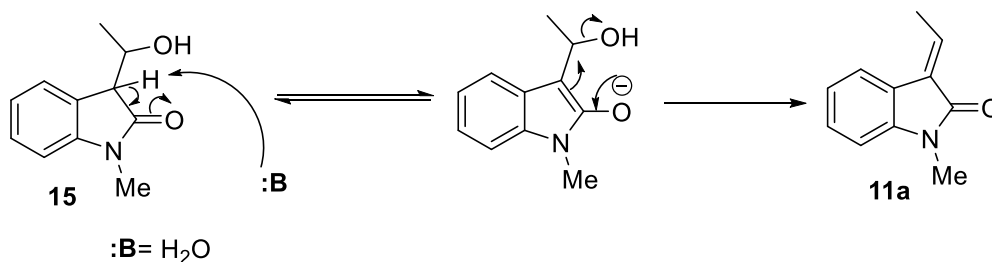
³⁰ Vachhani, D. D.; Butani, H. H.; Sharma, N.; Bhoya, U. C.; Shah, A. K.; Van der Eycken, E. V. Domino Heck/borylation sequence towards indolinone-3-methyl boronic esters: trapping of the *r*-alkylpalladium intermediate with boron. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 14862.



Esquema 26. Síntese do álcool **15** e do triazol **16**.

Tendo em vista que no espectro de RMN ¹H da amostra bruta do composto **15** apenas os sinais do produto e do pinacol residual puderam ser observados, inicialmente optou-se por purificar o álcool **15** empregando a técnica de microco-evaporação azeotrópica para carrear o pinacol, já que essa é uma técnica mais simples e direta onde uma pequena quantidade de solvente orgânico é necessária para remoção do subproduto. Para isso, a amostra bruta do composto **15** foi submetida a sucessivas co-evaporações em rota-evaporador a 60 °C, usando uma mistura de AcOEt:H₂O (1:1, 3 x 6 mL) como solventes. Porém, ao se realizar análise de RMN ¹H após as co-evaporações, apenas os sinais referentes ao alceno de partida **11a** foram observados.

Uma explicação plausível para a obtenção do alceno **11a** pode ser a ocorrência de uma reação de eliminação do tipo E1cB no composto **15**, facilitada primeiramente pela acidez do hidrogênio α-carbonílico e ainda pelas condições favoráveis para que essa reação se conduzisse, como o acréscimo de água e aumento da temperatura no rota-evaporador (Esquema 27). Para contornar esse problema, uma nova reação de oxidação do composto **13a** foi realizada e o produto foi purificado de maneira convencional por cromatografia, fornecendo o álcool **15** em 90 % de rendimento.



Esquema 27. Reação de eliminação do tipo E1cB sofrida pelo composto **15**.

Na figura 13, os espectros de RMN ¹H do material de partida **13a** e do produto **15** são apresentados de maneira comparativa. É possível observar novamente os sinais duplicados referente a uma mistura de diastereoisômeros e ainda, modificações no deslocamento químico. No composto **13a**, que contém um grupo boro o sinal referente aos hidrogênios **3** pertencentes ao grupo metila aparecem como dois dupletos em 0,81 e 0,85 ppm com $J = 7,2$ Hz, enquanto que para o composto **15**, que contém o grupo hidroxila, substituinte mais eletronegativo, o sinal para os mesmos hidrogênios **3** aparecem mais desblindados desdobrando em dois dupletos em 1,12 e 1,31 ppm com $J = 6,3$ Hz. Outros sinais que chamam a atenção são os sinais pertencentes ao hidrogênio da posição **2** e **1**, ambos mais desblindados do que quando comparado com os mesmos sinais do precursor **13a**. O aumento do deslocamento químico para os hidrogênios da molécula **15** já era esperado, visto que o oxigênio é mais eletronegativo que o boro, esse aumento do caráter eletronegativo do substituinte acarreta em núcleos mais desblindados.

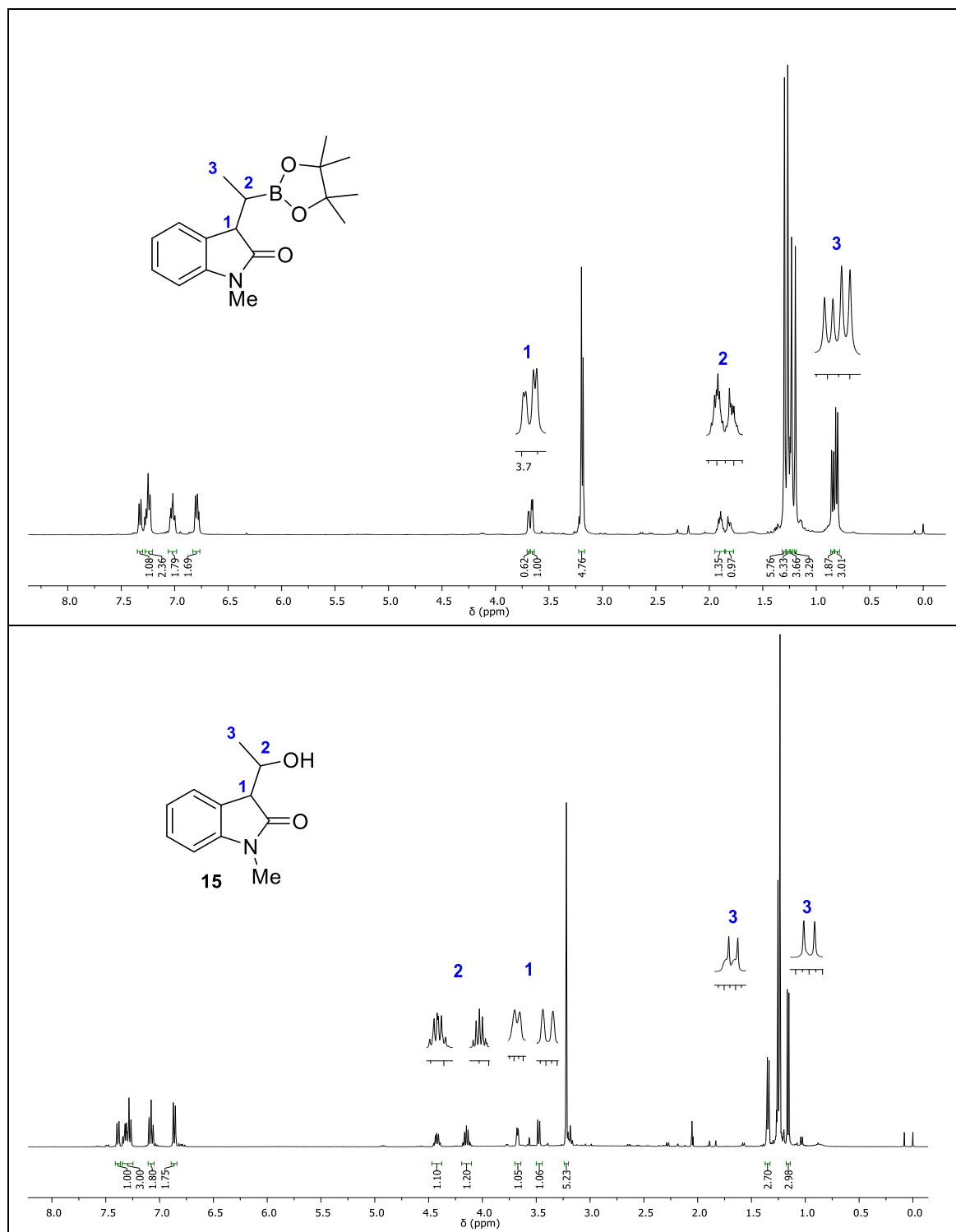
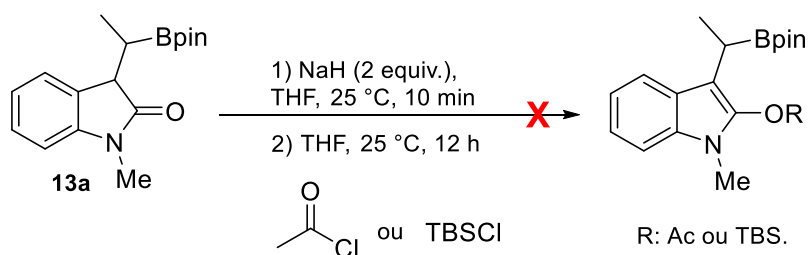


Figura 13. Comparação dos espectros de RMN ¹H do material de partida **13a** e do produto **15** em CDCl₃ a 400 MHz.

Por fim, o composto **13a** foi submetido a reações com eletrófilos como cloreto de acetila (AcCl) e cloreto de *tert*-butila-dimetilsilila (TBSCl) em condição básica com hidreto de sódio (NaH), porém essas reações não conduziram a formação dos produtos desejados, mas sim a recuperação do material de partida **13a** para ambos os casos (Esquema 30).³¹



Esquema 30. Reação do composto **13a** com AcCl e TBSCl.

³¹ Kumar, N.; Das, M. K.; Ghosh, S.; Bisai, A. Development of catalytic deacylative alkylations (DaA) of 3-acyl-2-oxindoles: total synthesis of meso-chimonanthine and related alkaloids. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 2170.

4.4. Considerações Finais

Uma série de compostos hidroborados inéditos puderam ser sintetizados a partir de alcenos α,β -insaturados derivados da molécula de isatina. A metodologia de hidroboração desenvolvida envolve condições brandas de reação, empregando etanol como solvente, um solvente ambientalmente amigável por apresentar baixa toxicidade e ser obtido de fonte renovável, sendo seguro tanto para o meio ambiente, quanto para o químico que o manipula. Para alguns exemplos, também foi tolerado um meio aquoso, tanto empregando meio micelar, quanto em água pura.

Além disso, cobre foi empregado como metal de transição, um metal facilmente disponível e de baixo custo, juntamente com catalisador de carbeno, uma alternativa atrativa quando comparado com fosfinas, amplamente empregadas nesse tipo de reação. Os nove produtos hidroborados foram obtidos com rendimentos de até 97 % em apenas 4 horas, partindo de alcenos com diferentes substituintes, tais como, grupo fenila, ciclohexila, cadeia alquílica ramificada, grupo alquila de cadeia longa, além de variações nos grupos protetores presentes no átomo de nitrogênio (metila, carbamato e benzila).

As reações de hidroboração procederam de forma limpa, sem a formação de subprodutos. No bruto reacional observou-se apenas sinais referentes a mistura diastereoisomérica dos produtos e resíduos do Bpin. Observou-se também que o método de extração é um fator determinante para obtenção do produto isolado em maior rendimento. Cabe destacar que os métodos de extração envolvem a utilização de quantidade mínima de solventes orgânicos, quando a reação é realizada em meio aquoso há ainda a possibilidade de realizar diretamente a coluna cromatográfica do produto, onde no topo da coluna é inserido um polímero absorvente de água. Para as reações conduzidas em etanol, a mistura reacional pode ser diretamente filtrada sob papel filtro.

Devido à importância e versatilidade como blocos construtores que compostos organoborados apresentam, foram realizadas reações de derivatizações a partir do produto hidroborado **13a**. Nesse contexto, o álcool **15**

foi obtido com 90 % de rendimento após oxidação do composto **13a** e o triazol **16** com 30 % de rendimento através de uma síntese *one-pot*, envolvendo azidação seguida de cicloadição. Por fim, os resultados desse estudo foram compilados e publicados na forma de artigo (Contreira, M. E.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. Copper-catalyzed hydroboration of alkenyl oxindoles. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2784).

Capítulo 3:
Hidroboração de alcenos bicíclicos

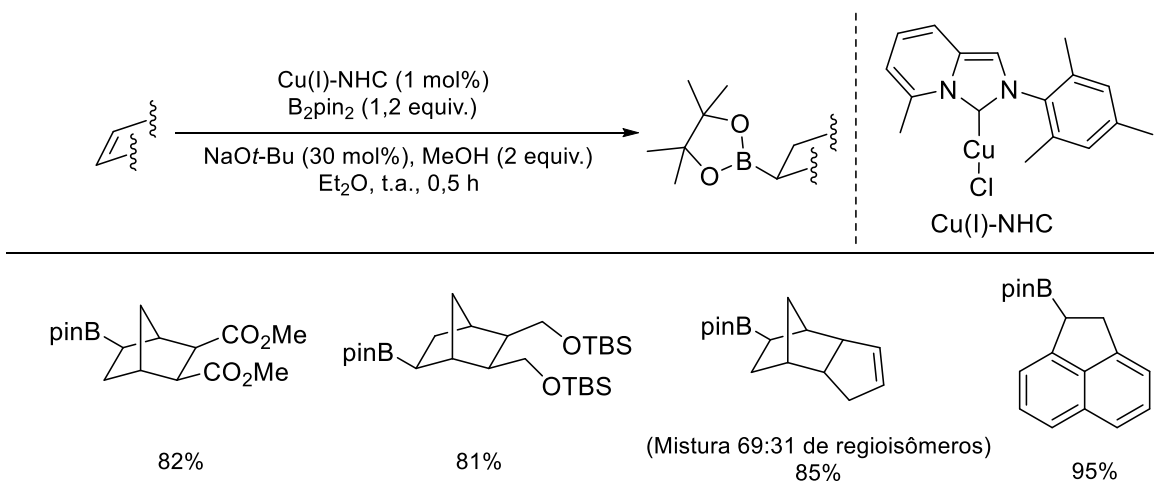
5. Hidroboração de Alcenos Bicíclicos

5.1 Introdução

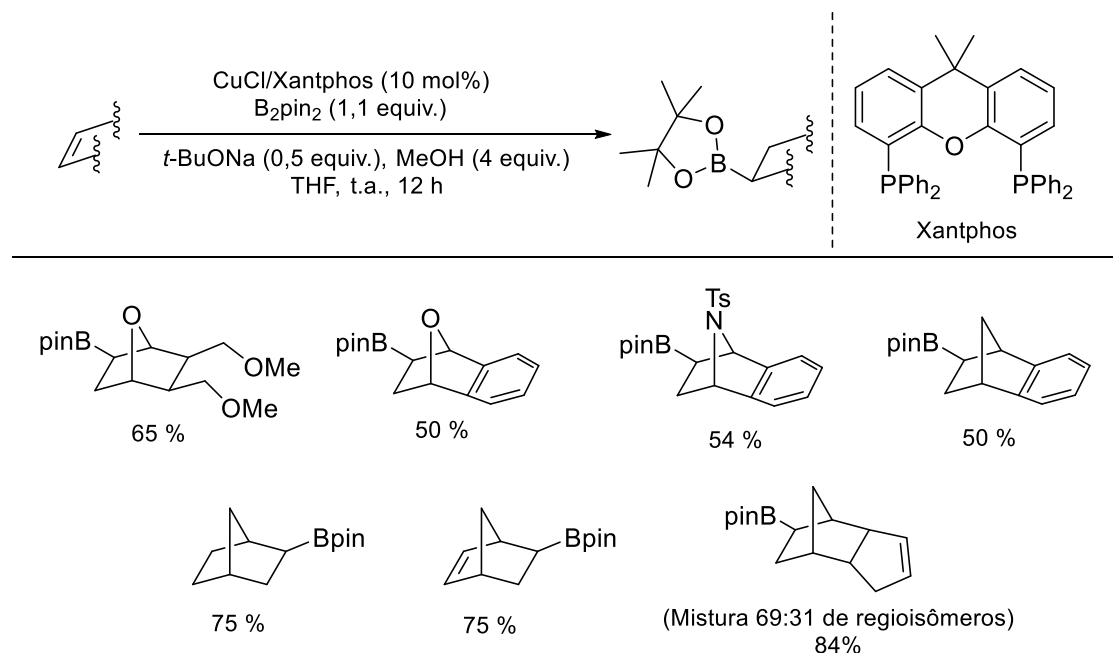
Unidades estruturais bicíclicas são encontradas em uma variedade de compostos naturais bioativos, sendo consideradas importantes blocos de construção para a síntese de moléculas de maior complexidade.³² Pensando nisso, a síntese de moléculas bicíclicas contendo uma porção boro na estrutura é bastante interessante. Entretanto, há poucos estudos referentes a síntese de compostos organoborados bicíclicos até o momento. Em 2013 a hidroboração de alcenos tensionados catalisada por uma espécie de carbeno Cu(I)-NHC foi reportada por McQuade e colaboradores (Esquema 31).³³ Poucos exemplos foram apresentados, mostrando apenas alcenos bicíclicos com átomos de carbono na ponte. A metodologia empregada exigiu o uso de 30 mol % de base (*t*-BuONa) e de quantidades acima da estequiométrica de metanol (2 equivalentes), empregado como fonte prótica, visto que o solvente utilizado no meio reacional foi éter etílico.

³² (a) Pathipati, S. R.; Eriksson, L.; Selander, N. Stereoselective synthesis of bicyclo[3.n.1]alkenone frameworks by Lewis acid-catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 11353. (b) Kallepu, S.; Gollapelli, K. K.; Nanubolu, J. B.; Chegondi, R. Synthesis of highly strained bicyclic[3.n.1]alkenes by a metal-catalyzed Conia-ene reaction. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 16840. (c) Alanine, T. A.; Galloway, W. R. J. D.; Bartlett, S.; Ciardiello, J. J.; McGuire, T. M.; Spring, D. S. Concise synthesis of rare pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-ones and related nitrogen-rich bicyclic scaffolds with a ring-junction nitrogen. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 1031. (d) Vidali, V. P.; Mitsopoulou, K. P.; Dakanali, M.; Demadis, K. D.; Odysseos, A. D.; Christou, Y. A.; Couladouros, E. A.; An Unusual Michael-Induced Skeletal Rearrangement of a Bicyclo[3.3.1]nonane Framework of Phloroglucinols to a Novel Bioactive Bicyclo[3.3.0]octane. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5404. (e) Green, J. C.; Pettus, T. R. R. An Oxidative Dearomatization-Induced [5 + 2] Cascade Enabling the Syntheses of α -Cedrene, α -Pipitzol, and sec-Cedrenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1603.

³³ Ondrusek, B. A.; Opalka, S. M.; Hietsoi, O.; Shatruck, M.; McQuade, D. T. Structure and reactivity of a copper(I)-fused N-heterocyclic carbene complex: reactivity toward styrenic and strained alkenes. *Synlett* **2013**, 1211.

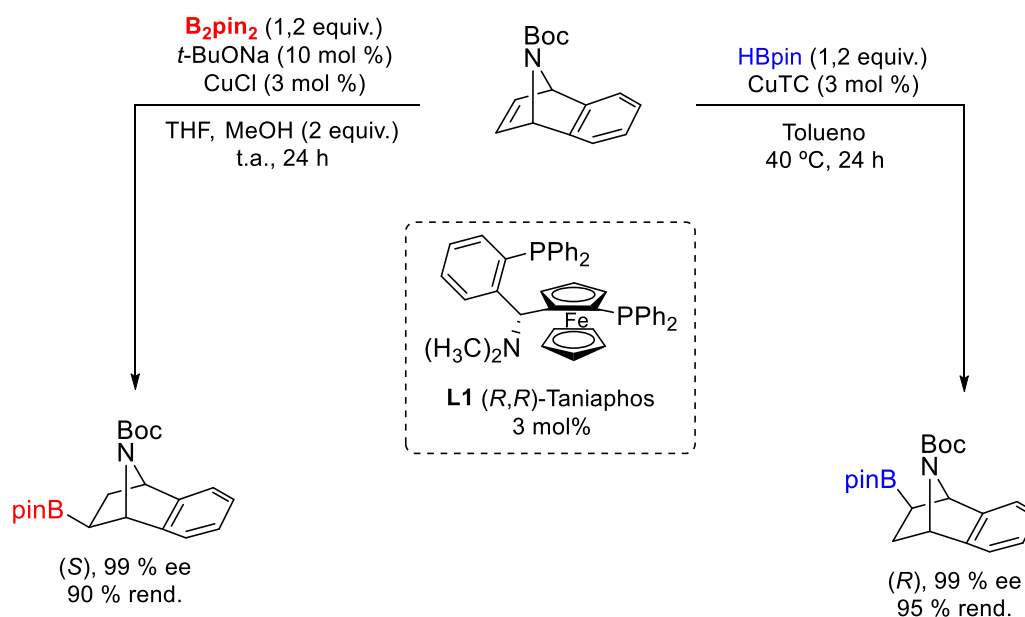

Esquema 31. Hidroboração de alcenos tensionados.

Posteriormente, Parra e colaboradores empregaram alcenos bicíclicos com heteroátomos como oxigênio e nitrogênio na ponte para reação de hidroboração.³⁴ Nesse trabalho, poucos exemplos foram sintetizados e os rendimentos alcançados não foram elevados. A metodologia dos autores envolveu o uso de 10 mol % de Xantphos como ligante para CuCl e 0,5 equivalentes de base em THF (Esquema 32).


Esquema 32. Hidroboração de alcenos bicíclicos na presença de Xantphos.

³⁴ Parra, A.; López, A.; Díaz-Tendero, S.; Amenós, L.; Ruano, J. L. G.; Tortosa, M. Insight into the copper-catalyzed borylation of strained alkenes. *Synlett* **2015**, 26, 494.

Lee e colaboradores descreveram a reação de hidroboração enantiodivergente de alcenos bicíclicos utilizando um catalisador de Cu(I) e uma fosfina quiral.³⁵ Neste trabalho, a partir da mudança do agente borilante há uma inversão na estereoquímica da reação, mantendo-se a mesma fosfina quiral para ambas as reações (Esquema 33).



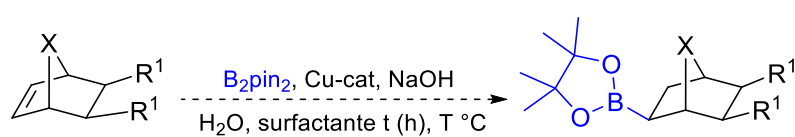
Esquema 33. Hidroboração enantiodivergente desenvolvida por Yan e colaboradores.

Neste caso, para obtenção do produto com estereoquímica (S), é utilizado B₂pin₂ como fonte de boro e MeOH como fonte de hidrogênio. O solvente de escolha foi THF e a reação conduzida à temperatura ambiente por 24 h. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e com excessos enantioméricos maiores do que 90%. Já para a obtenção do enantiômero R, há a mudança do agente borilante de B₂pin₂ para HBpin. Outra alteração nas condições reacionais consiste na mudança de THF para tolueno, aumentando também a temperatura da reação para 40 °C.

³⁵ Lee, H.; Lee, B. Y.; Yun, J. Copper(I)-Taniaphos Catalyzed Enantiodivergent Hydroboration of Bicyclic Alkenes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 764.

5.2. Objetivos

Tendo em vista a importância de moléculas que contém sistemas bicíclicos em sua estrutura e o pouco estudo desses substratos para obtenção de produtos hidroborados, o presente trabalho teve como objetivo o emprego de uma gama de alcenos bicíclicos para a síntese de compostos hidroborados a partir da metodologia de hidroboração. Para isso, o estudo de variações nos substituintes presentes no biciclo, bem como os heteroátomos presentes na ponte foram realizadas (Esquema 34).



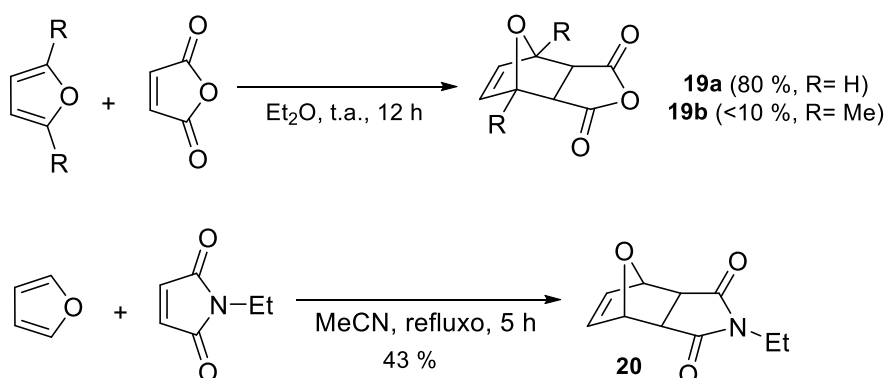
X= O, C, S e N.

Esquema 34. Hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar.

5.3. Apresentação e Discussão dos Resultados

5.3.1. Preparação dos materiais de partida contendo átomo de oxigênio em ponte³⁶

Primeiramente os alcenos **19** e **20** foram sintetizados a partir de reações de Diels-Alder. O composto **19a** foi obtido em 80 % de rendimento pela reação entre o anidrido maleico e o furano. Porém, quando a reação foi conduzida entre o anidrido maleico e o 2,5-dimetilfurano o alceno bicíclico **19b** foi obtido em rendimento inferior a 10 %. O composto **20** pode ser sintetizado a partir da reação do furano com a etil-maleimida. Os produtos de configuração *exo* foram formados majoritariamente nessas reações (Esquema 35).³⁶

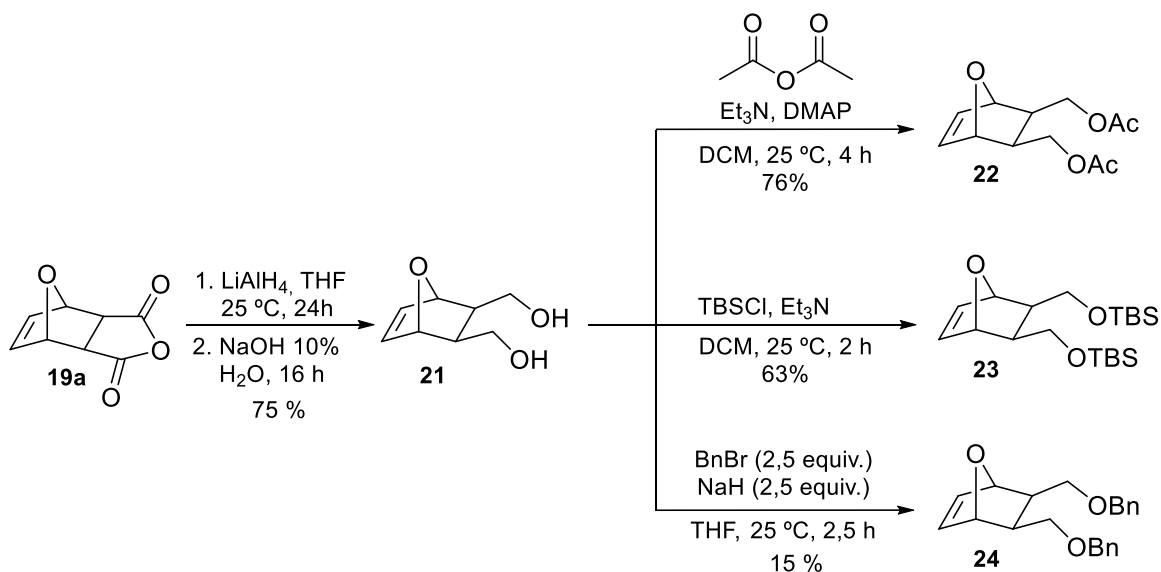


Esquema 35. Síntese dos alcenos **19a-b** e **20** por cicloadições de Diels-Alder [4+2].

Partindo-se do alceno bicíclico **19a** foi possível sintetizar uma série de alcenos bicíclicos contendo diferentes grupos funcionais nas cadeias substituintes. Inicialmente, o alceno bicíclico **19a** foi reduzido ao diol **21** utilizando-se hidreto de alumínio e lítio em THF a 25 °C por 24 h. A reação do alceno **21** com anidrido acético, trietilamina e DMAP levou a formação do alceno bicíclico **22** com 76% de rendimento. Já, quando o diol **21** foi reagido com TBSCl, obteve-se o éter de silício **23** em 63% de rendimento. Finalmente,

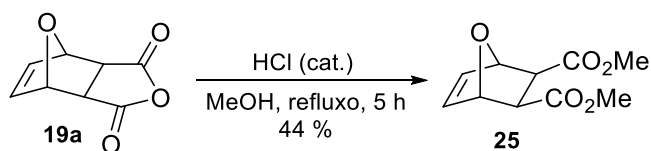
³⁶ Lepronier, A.; Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G.; Clavier, H. Palladium-Catalyzed [2+1] Cycloadditions Affording Vinylidenecyclopropanes as Precursors of 7-Membered Carbocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 631.

utilizando brometo de benzila e NaH, o alceno bicíclico **24** foi formado com 15 % de rendimento (Esquema 36).



Esquema 36. Síntese dos alcenos bicíclicos derivados do diol **21**.

O éster **25** foi sintetizado a partir da reação de hidrólise do alceno **19a**, na presença de HCl catalítico sob refluxo de metanol por 5 h, levando ao produto **25** com 44 % de rendimento (Esquema 37).

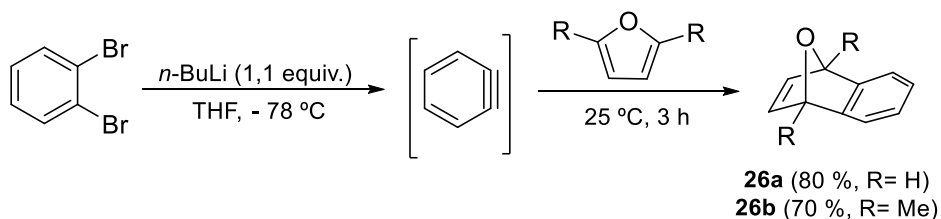


Esquema 37. Síntese do alceno **25**.

Os alcenos bicíclicos **26a** e **26b**³⁷ foram obtidos através de uma reação de Diels-Alder entre o benzino e o furano. Inicialmente, o *n*-butil lítio reage com o 1,2-dibromobenzeno em uma reação de troca haleto-lítio formando o intermediário benzino. Este por sua vez, passa pela cicloadição [4+2] de Diels-

³⁷ Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C-H. Diastereoselective [3+2] Annulation of Aromatic/Vinylic Amides with Bicyclic Alkenes through Cobalt-Catalyzed C-H Activation and Intramolecular Nucleophilic Addition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4308.

Alder com o furano para formar o composto **26a** ou com o 2,5-dimetilfurano para formar o composto **26b** (Esquema 38).

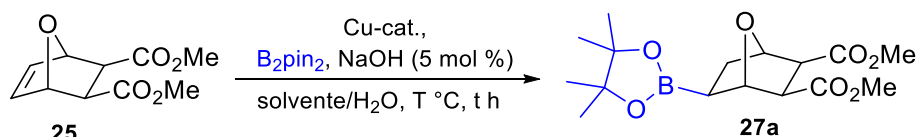


Esquema 38. Síntese dos compostos **26a** e **26b** a partir da formação de benzino.

5.3.2. Estudo das Condições Reacionais e Variação do Escopo

Para o estudo das melhores condições reacionais, o alceno **25**, contendo grupos ésteres na cadeia lateral, foi empregado como material de partida nessas reações. Variáveis como o catalisador de cobre, solvente, temperatura e tempo de reação foram avaliadas (Tabela 6).

Tabela 6. Otimização das condições reacionais.



Entrada	Cu-Cat. (mol%)	Solvente/H ₂ O ^a	B ₂ pin ₂ (equiv.)	T (°C)	t (h)	Rend. (%) ^b
1	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	1,1	t.a.	20	70
2	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O (5)	SPGS-550-M	1,1	t.a.	20	32
3 ^c	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	1,1	t.a.	20	63
4	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	1,1	40	20	79
5	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	1,3	40	20	93
6	[Cu(Cl)(IMes)] (5)	SPGS-550-M	1,2	40	20	92
7	[Cu(Cl)(IPr)] (5)	SPGS-550-M	1,2	40	20	80
8	[Cu(Cl)(IMes)] (1)	SPGS-550-M	1,2	40	20	93

Continuação da Tabela 6.

9 ^d	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	SPGS-550-M	1,2	40	20	95
10	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	TPGS-750-M	1,2	40	20	57
11	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	H ₂ O	1,2	40	20	59
12	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	EtOH	1,2	40	20	68
13	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	SPGS-550-M	1,2	40	4	0
14	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	SPGS-550-M	1,2	40	6	0
15	[Cu(Cl)(IMes)] (0,1)	SPGS-550-M	1,2	40	8	75
16	-	SPGS-550-M	1,2	40	20	0

^a0,4 mL de solvente utilizado. ^bRendimento calculado por RMN-¹H utilizando mesitileno como padrão interno ($\delta = 6,81$ ppm, s, 3H). ^c20 mol% de base utilizado. ^d0,1 mol% de catalisador foi pipetado a partir de uma solução concentrada em DCM.

Inicialmente a reação foi conduzida em SPGS-550-M, na presença de 5 mol % do catalisador [Cu(Cl)IMes] **10b**, 1,1 equivalentes do agente borilante B₂pin₂, 5 mol % de hidróxido de sódio a temperatura ambiente por 20 h. Esse teste levou a formação do produto **27a** com 70 % de rendimento, entretanto, não houve consumo total do material de partida (Tabela 6, entrada 1). Quando o catalisador de cobre Cu(OAc)₂.H₂O (5 mol %) foi empregado nas mesmas condições, o produto foi obtido com 32 % (entrada 2). O aumento da quantidade de base de 5 mol % para 20 mol % levou a formação do produto **27a** com 63 % de rendimento (entrada 3).

Quando as condições da entrada 1 foram mantidas, controlando a temperatura de reação em 40 °C o rendimento teve um acréscimo (comparar entradas 1 e 4). Tendo em vista esse acréscimo no rendimento, um teste na mesma condição da entrada 4, mas dessa vez aumentando a quantidade de B₂pin₂ para 1,3 equivalentes foi realizado e o rendimento aumentou significativamente de 79 para 93 % (entradas 4 e 5).

Com o intuito de diminuir a quantidade de agente borilante utilizada, um teste com 1,2 equivalentes de B₂pin₂ também foi realizado e o rendimento foi mantido (entrada 6). Quando o catalisador de carbeno foi variado, empregando

o catalisador [Cu(Cl)IPr] **10a**, o rendimento caiu para 80 % e o material de partida não foi totalmente consumido (entrada 7).

O teste seguinte, foi a verificação da quantidade catalítica do catalisador [Cu(Cl)IMes] **10b**, diminuindo de 5 para 1 mol %. Mesmo com a diminuição da carga catalítica o rendimento de 93 % foi mantido (entradas 6 e 8). Ao conduzir a reação com apenas 0,1 mol % do carbeno **10b** o rendimento da reação foi mantido (entrada 9). Sendo assim, os testes sucessivos para variação do solvente foram realizados fixando a quantidade de 0,1 mol % do carbeno [Cu(Cl)IMes].

O emprego de TPGS-750-M, H₂O e etanol conduziram a formação do produto em rendimentos inferiores a 70 % e o material de partida não foi totalmente consumido (entradas 10-12).

Com tempos de reação de 4 e 6 h não foi observado formação do produto hidborado **27a** (entradas 13 e 14). Com 8 horas de reação o produto foi obtido com 75 % de rendimento, entretanto, o material de partida não foi totalmente consumido nesse tempo (entrada 15). Por fim, um teste na ausência do catalisador de cobre foi realizado e como o esperado, não houve reação (entrada 16).

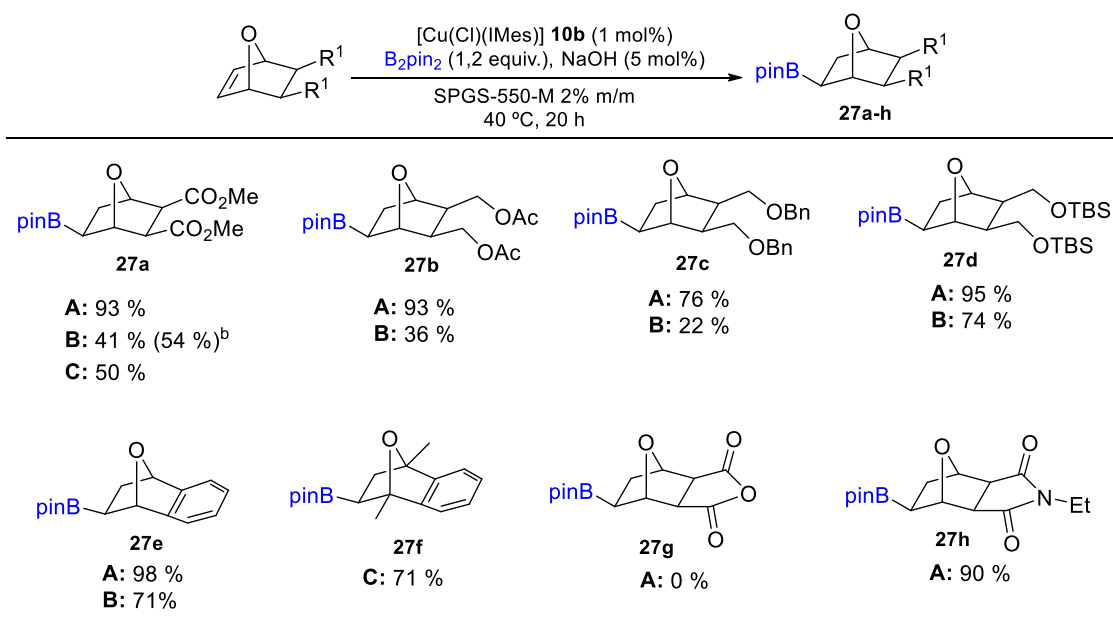
Embora uma quantidade extremamente reduzida de catalisador, como 0,1 mol %, tenha proporcionado um resultado similar ao utilizar 1 mol % (entradas 8 e 9), do ponto de vista operacional a segunda opção é mais atrativa, visto que para adicionar 0,1 mol % de catalisador é necessário preparar uma solução do mesmo em diclorometano, e deixar o solvente evaporar após adição ao frasco reacional. Isso se deve ao fato de que a quantidade em massa necessária é muito pequena para utilizar uma balança analítica convencional. Desse modo, as condições estabelecidas na entrada 8 foram definidas como as condições ótimas para a reação de hidroboração de alcenos em sistemas bicíclicos.

Vale ressaltar que após extração da reação, a análise de RMN ¹H do bruto reacional revela o produto de interesse e subprodutos advindos do B₂pin₂, como pinacol. Para remover esses subprodutos foram realizadas co-evaporações, onde uma mistura de H₂O e acetato de etila (1:1) foi adicionada ao balão contendo a mistura reacional. A formação de um azeótropo permite a

remoção do pinacol por evaporação sob pressão reduzida e a temperatura de aproximadamente 60 °C.

Após a definição das melhores condições reacionais (Tabela 6, entrada 8), o próximo passo foi aplicar essas condições para diferentes alcenos bicíclicos.

Com a ampliação do escopo reacional pode-se observar que após as co-evaporações a remoção do pinacol residual da mistura reacional bruta era efetiva, porém, alguns picos pertencentes ao surfactante SPGS-550-M podiam ser observados no espectro de RMN ¹H das amostras. Para contornar esse problema, diferentes métodos de purificação foram empregados ao longo da síntese dos novos produtos (Esquema 39).



Métodos de purificação: **(A)** Co-evaporações azeotrópicas em rota- evaporador com AcOEt:H₂O (1:1, 3x 6 mL); **(B)** Coluna cromatográfica realizada após as co-evaporações; **(C)** Aplicação direta em coluna cromatográfica utilizando polímero poliacrilato de sódio. ^b Produto sintetizado novamente e sem realizar co-evaporações prévias **A**.

Esquema 39. Variação do escopo e estudo dos métodos de purificação.

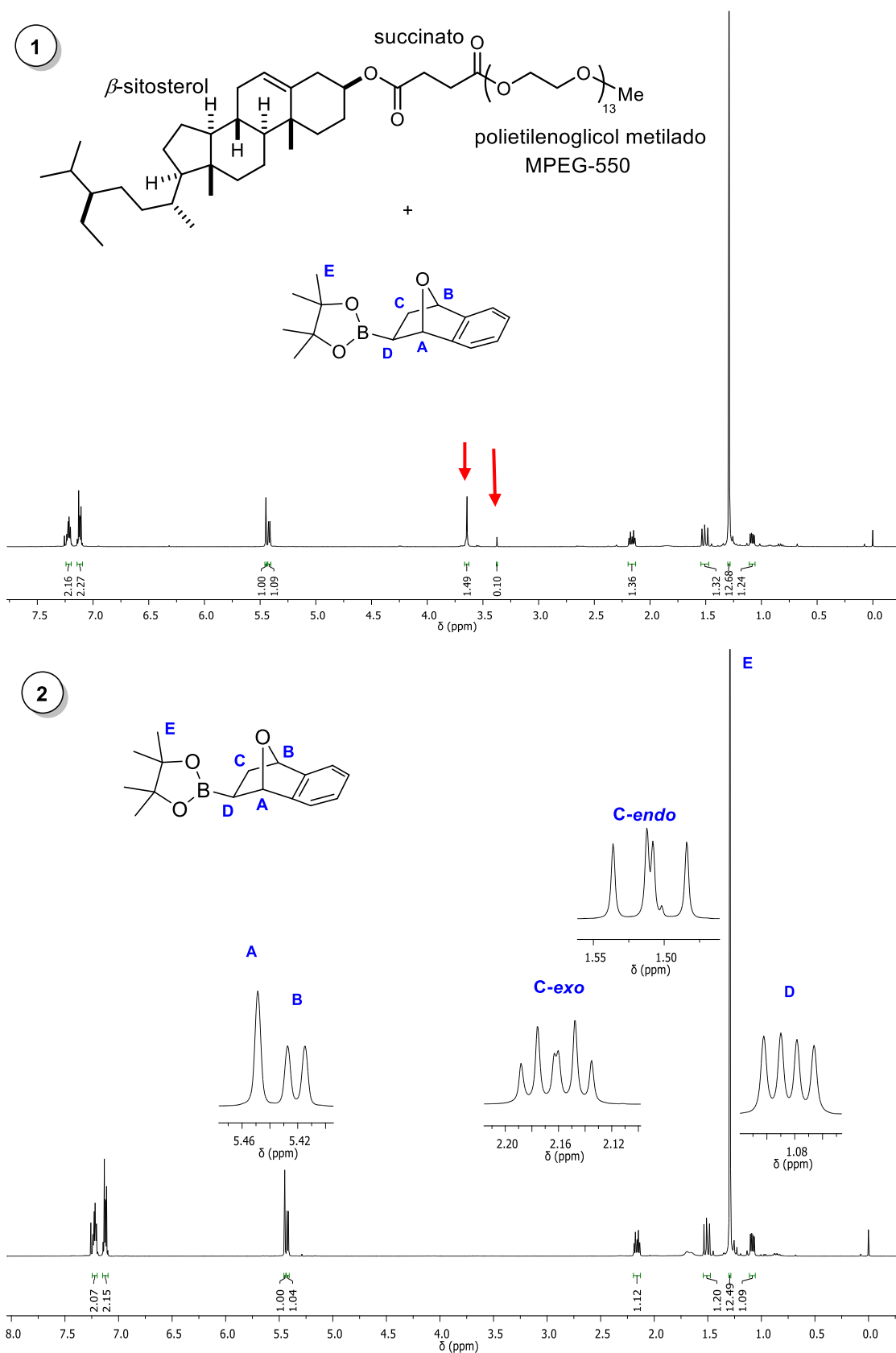
Quando os produtos foram purificados somente pela técnica de co-evaporação azeotrópica (método **A**) os compostos foram obtidos com rendimentos na faixa de 76-98 % de rendimento. Entretanto, ao realizar purificação por cromatografia *flash* após realizar as co-evaporações (método **B**) dos compostos, houve uma queda brusca no rendimento (22-74 %) (Esquema

39). Dentre os fatores que podem ter contribuído para a queda no rendimento estão, uma provável retenção do produto na sílica e perdas associadas ao tempo de armazenamento dessas amostras, visto que os produtos que foram purificados por cromatografia (método **B**) foram os mesmos que já haviam sido submetidos à técnica de co-evaporações (método **A**).

Com base nesses resultados, foram realizadas novas investigações para purificação desses compostos, primeiramente, tomando como padrão o composto **27a**, empregado nas reações de otimizações. Foram realizados dois testes adicionais, no primeiro, após o final da reação, a mistura foi extraída direto do frasco reacional com AcOEt e na sequência realizou-se a coluna cromatográfica sem retirar o pinacol antecipadamente, já no segundo, a purificação foi realizada de forma direta por cromatografia utilizando no topo da coluna um polímero absorvente de água. Entretanto, para ambos os casos o produto **27a** foi obtido em sua forma pura com baixos rendimentos (Esquema 39).

Ainda que a purificação dos compostos tenha se mostrado desafiadora, diferentes grupos funcionais puderam ser empregados na cadeia lateral do alceno bicíclico e a metodologia se mostrou eficiente, considerando que os materiais de partida foram totalmente consumidos e que apenas sinais referentes aos produtos hidroborados, resíduos da clivagem do B₂pin₂ e resquícios de surfactante foram observados por RMN ¹H. Entretanto, problemas encontrados na etapa de purificação desses compostos conduziram aos produtos isolados em rendimentos de moderados a bons (22-74 %, esquema 39, condição **B**).

Tomando como exemplo o composto **27e**, pode-se comparar o espectro de RMN ¹H obtido após a co-evaporação azeotrópica (método **A**, espectro 1) e o espectro obtido após a purificação em coluna (método **B**, espectro 2) (Figura 14). No primeiro espectro, obtido após a co-evaporação azeotrópica, pode-se observar além dos sinais pertencentes ao composto **27e**, dois sinais referentes ao surfactante SPGS-550-M, um multiplete em 3,66–3,63 ppm e um simpleto em 3,37 que corroboram com sinais descritos na literatura para a molécula de SPGS-550-M.⁷



No espectro 2 de RMN de ^1H (Figura 14, espectro 2) é possível verificar apenas os sinais pertencentes à molécula **27e**. Entre 7,25-7,10 ppm encontram-se 2 multipletos referentes os 4 hidrogênios do sistema aromático. Em 5,45 ppm encontra-se um simpleto com integração para um hidrogênio, correspondente ao hidrogênio **A**, que não possui nenhum hidrogênio vizinho com o ângulo adequado para que haja acoplamento. O hidrogênio **B** aparece como um duplete ($J = 5,0$ Hz) em 5,42 ppm devido ao acoplamento com o hidrogênio **C-exo**. Os hidrogênios **A** e **B** são mais desblindados que os demais hidrogênios alifáticos, devido à proximidade ao átomo eletronegativo de oxigênio e por ser benzílico. O duplo triplete em 2,16 ppm corresponde ao hidrogênio **C-exo** que possui acoplamento geminal com o hidrogênio **C-endo** ($J = 11,2$ Hz) e acoplamento com os hidrogênios **B** e **D** ($J = 5,0$ Hz). Em 1,51 ppm encontra-se o duplo duplete corresponde ao hidrogênio **C-endo**, o qual possui acoplamento geminal com o hidrogênio **C-exo** ($J = 11,2$ Hz) e acoplamento com o hidrogênio **D** ($J = 9,6$ Hz). O simpleto em 1,29 ppm possui integração para doze hidrogênios e corresponde aos hidrogênios **E** das metilas do Bpin. Finalmente, o duplo duplete ($J = 9,6; 5,0$ Hz) em 1,08 ppm corresponde ao hidrogênio **D**, que acopla com os hidrogênios **C-endo** e **C-exo**.

O espectro de ^1H do composto **27c**, que contém substituintes alifáticos em sua estrutura, mostra o mesmo padrão de sinais para o núcleo bicíclico (Figura 15). Cabe destacar, que para essa molécula os sinais referentes aos hidrogênios **A** e **B** da ponte do biciclo se sobrepõem aos hidrogênios **G** e **G'** dos $-\text{CH}_2$ das duas benzilas presentes na estrutura, mostrando os seis hidrogênios em uma região compreendida entre 4,51 - 4,39 ppm. É possível observar o multiplete na faixa de 1,80 - 1,74 ppm corresponde ao hidrogênio **C-exo**. Em 1,67 ppm encontra-se o duplo duplete corresponde ao hidrogênio **C-endo**, o qual possui acoplamento geminal com o hidrogênio **C-exo** ($J = 11,6$ Hz) e acoplamento com o hidrogênio **D** ($J = 9,9$ Hz). Na região de 2,25-2,15 ppm observa-se um multiplete referente aos dois hidrogênios **J** e **J'** do anel bicíclico e na faixa de 3,48-3,28 ppm aparecem dois multipletos referentes aos quatro hidrogênios **F** e **F'**. Os hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos aparecem como um multiplete em 7,36- 7,26 ppm. Por fim, os sinais referentes aos hidrogênios **E** e **D** se sobrepõem como um multiplete em 1,24-1,20 ppm.

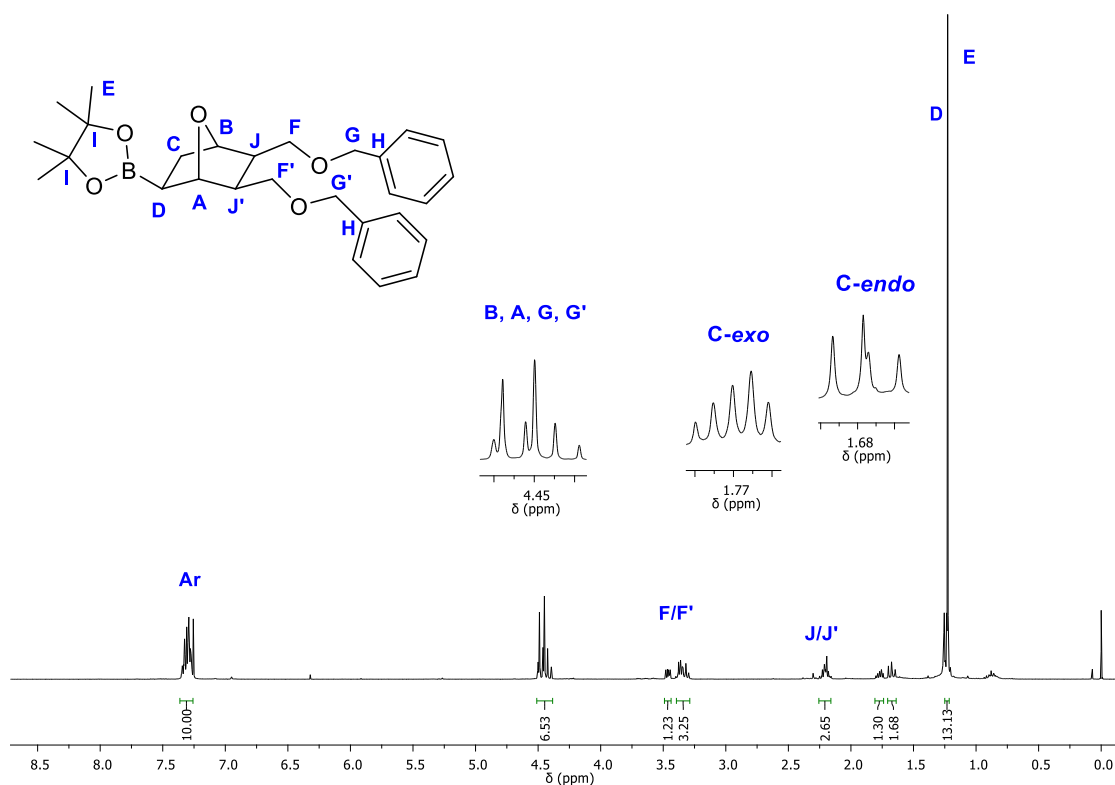


Figura 15. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 a 400 MHz do composto **27c**.

Para melhor compreensão dos sinais referentes a cada hidrogênio das moléculas, foi realizada uma análise bidimensional de RMN que mostra a interação entre o núcleo de carbono e o hidrogênio diretamente ligado (HSQC-*Heteronuclear Single Quantum Coherence*). A Figura 16 apresenta o espectro de HSQC do composto **27c** e as Figuras 17 e 18 mostram as ampliações. Além disso, para melhor visualização, na Tabela 8 são mostrados os deslocamentos dos hidrogênios e carbonos diretamente correlacionados.

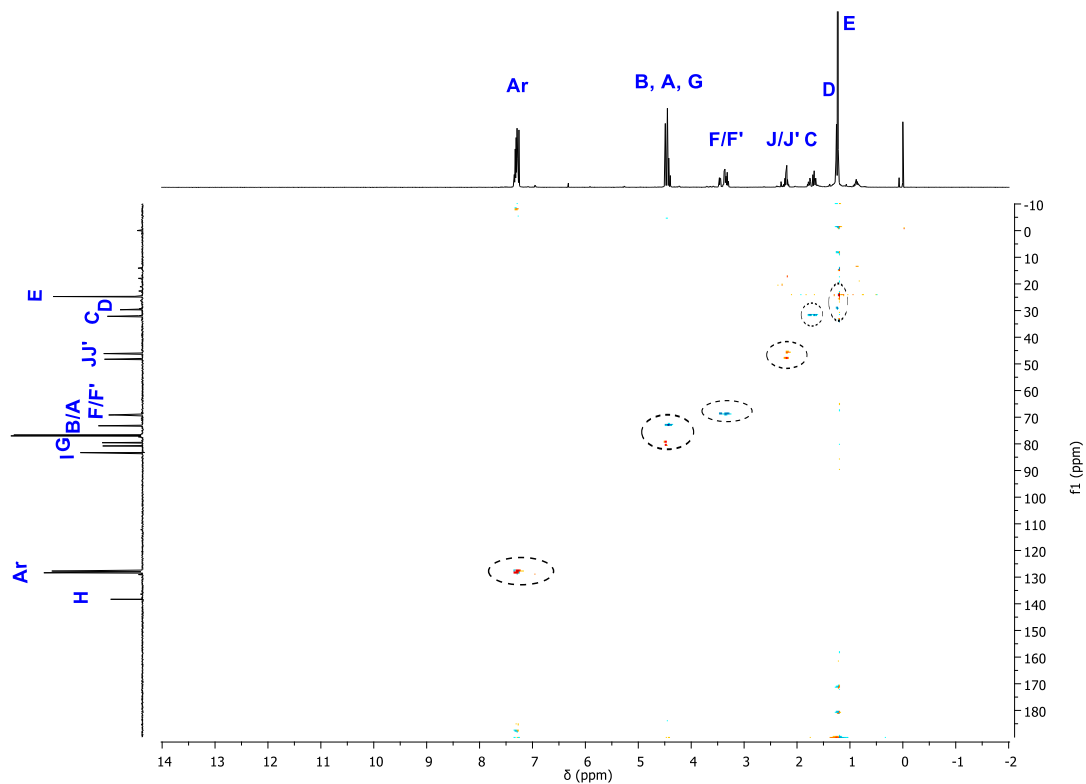


Figura 16. Espectro de HSQC do composto **27c** em CDCl_3 a 400 MHz.

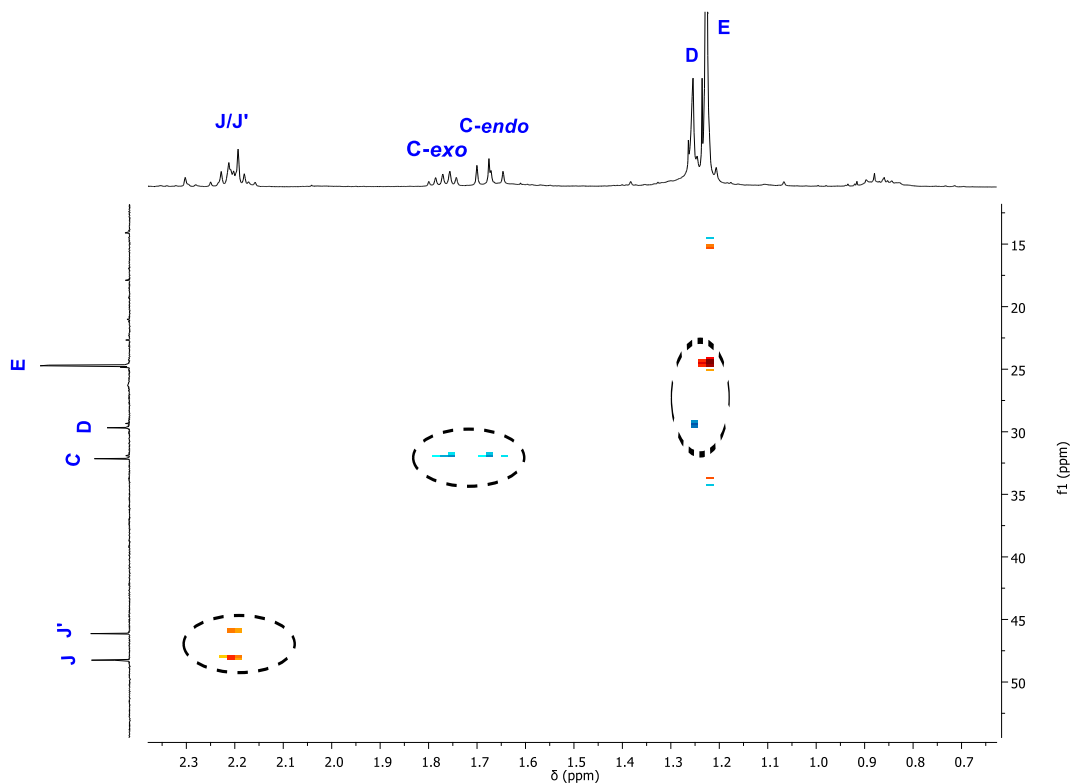


Figura 17. Ampliação do espectro de HSQC **27c** (Figura 16) mostrando as regiões compreendidas entre 0,7-2,3 ppm para o núcleo de ^1H e 15-50 ppm para o núcleo de ^{13}C .

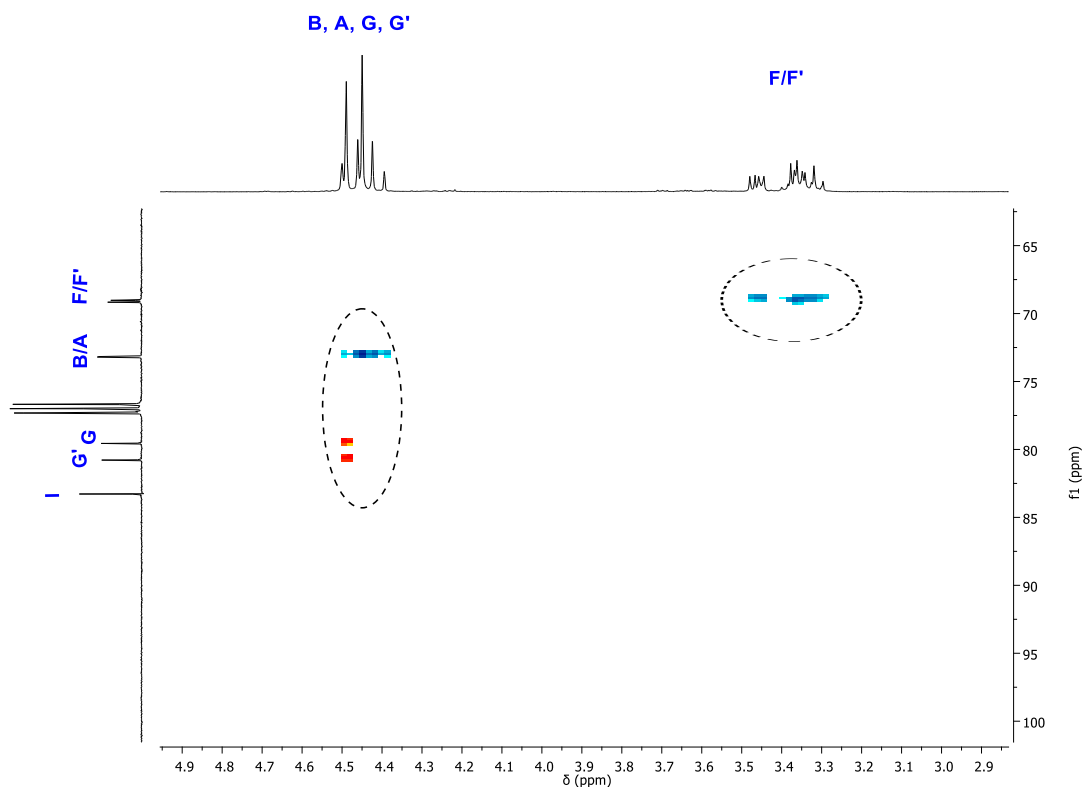


Figura 18. Ampliação do espectro de HSQC **27c** (Figura 16) mostrando as regiões compreendidas entre 2,9 -4,9 ppm para o núcleo de ^1H e 65-100 ppm para o núcleo de ^{13}C .

Com o espectro de HSQC e suas respectivas ampliações, foi possível verificar que de fato os hidrogênios **A**, **B**, **G** e **G'** estão sobrepostos conforme pode ser melhor observado em uma das ampliações (Figura 18) e na Tabela 7, entrada 5. Nessa mesma ampliação também pode-se verificar a correlação entre os hidrogênios **F** e **F'** (3,48-3,28 ppm) e os carbonos **F** e **F'** (69,0 e 69,1 ppm) (Tabela 7, entrada 4). Na primeira ampliação (Figura 17), é possível verificar que os hidrogênicos **C-exo** e **C-endo** são realmente aqueles atribuídos inicialmente no espectro de hidrogênio, visto que ambos estão acoplado com o mesmo carbono **C** em 32,1 ppm (Tabela 7, entrada 2). Ainda na ampliação vista na figura 17, verifica-se que o hidrogênio **D**, vizinho ao átomo de boro, está sobreposto ao sinal pertencente aos doze hidrogênios **E** das metilas ligadas a porção Bpin (Tabela 7, entrada 1). Os hidrogênios **J** e **J'**, que aparecem como um multipletto na região de 2,25 – 2,15 ppm, acoplam com dois carbonos diferentes em 46,1 e 48,2 ppm respectivamente (Tabela 7, entrada 3). Os hidrogênios pertencentes aos anéis aromáticos são observados

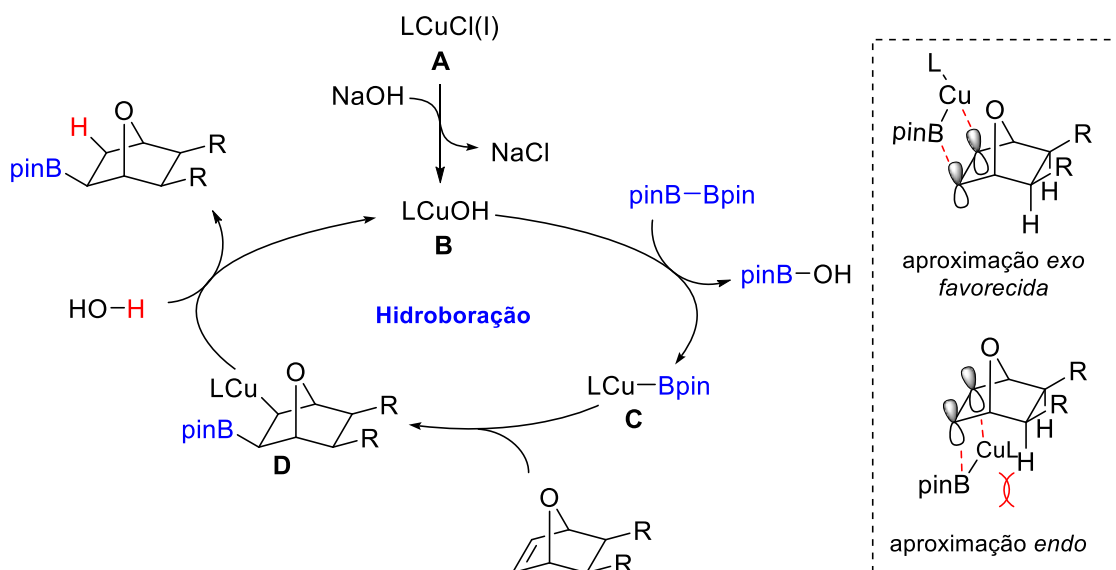
acoplando com seus respectivos carbonos no espectro de HSQC (Figura 16 e Tabela 7, entrada 7). Por fim, os carbonos quaternários **I** e **H**, como o esperado, não apresentam correlação no espectro (Figuras 16-18 e Tabela 7, entradas 6 e 8).

Tabela 7. Correlação ^1H e ^{13}C para o composto **27c** com base nas figuras 16 - 18.

Entrada	δ ^1H (ppm)	δ ^{13}C (ppm)
1	1,24 - 1,20 (m, 13H)	24,72 (2C) 24,68 (2C) 29,7 (1C)
2	1,67 (dd, $J= 11,6, 9,9$ Hz, 1H) 1,80 - 1,74 (m, 1H)	32,1 (1C)
3	2,25 - 2,15 (m, 2H)	46,13 (1C) 48,25 (1C)
4	3,40 - 3,28 (m, 3H) 3,48 - 3,44 (m, 1H)	69,03 (1C) 69,16 (1C)
5	4,51 - 4,39 (m, 6H)	73,16 (1C) 73,21 (1C) 79,56 (1C) 80,78 (1C)
6 ^a	-	83,28 (2C)
7	7,36 - 7,26 (m, 10H)	128,36 (2C) 128,34 (2C) 127,75 (2C) 127,70 (2C) 127,56 (1C) 127,54 (1C)
8 ^a	-	138,32 (1C) 138,31 (1C)

^aCarbonos quaternários.

O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcenos bicíclicos catalisadas por cobre, em meio aquoso micelar está apresentado no Esquema 40. Inicialmente, a base reage com o catalisador **A** formando a espécie **B**, que troca de ligante com o bis-pinacolato de diboro, formando a espécie de boro **C**. O intermediário de cobre **D** é formado pela boro-cupração do alceno bicíclico pela sua face menos impedida, ou seja, pela face *exo*, evitando interações repulsivas com os hidrogênios na posição *endo* do biciclo. Na última etapa ocorre a formação da ligação C-H, pela captura do próton da água pelo intermediário vinílico **D**, que resulta na liberação do produto e na restituição da espécie cataliticamente ativa de cobre **B**.



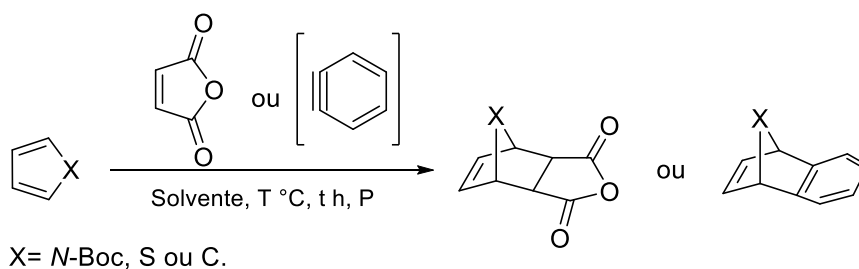
Esquema 40. Ciclo catalítico proposto para a reação de hidroboração de alcenos bicíclicos em meio aquoso micelar.

5.3.1. Materiais de partida contendo átomos de N, S e C em ponte

No intuito de ampliar o escopo reacional, o próximo passo foi direcionar esforços para síntese de outros materiais de partida de interesse, dessa vez variando o oátomo presente na ponte do biciclo.

Foram realizadas reações de Diels-Alder empregando tiofeno, ciclopentadieno e *N*-Boc pirrol como dienos e anidrido maleico e benzino como dienófilos (Tabela 8).

Testes variando o solvente, temperatura, tempo e pressão de reação foram realizados, entretanto, com exceção para a reação do *N*-Boc-pirrol com benzino, onde o respectivo produto foi obtido em um baixo rendimento, inferior a 10 % (Tabela 8, entrada 5), nos demais casos não foi possível verificar a formação dos produtos de Diels-Alder. Cabe destacar que o *N*-Boc-pirrol e o ciclopentadieno foram destilados antes do uso.

Tabela 8. Reações para síntese de biciclos contendo *N*-Boc, S ou C em ponte.


Entrada	Produto	Solvente	T (°C)	t (h)	P (atm) ^a	Rend. (%)
1		-	100		1	0
		THF	100	48	8	0
2		Et ₂ O	t.a	12		0
		THF	30	24	1	0
3		THF	30	12	1	0
4		THF	- 78 a t.a	12	1	0
5		THF	- 78 a t.a	12	1	0
			- 78	3		<10
6		THF	- 78 a t.a	12	1	0

^a Pressão de CO₂.

Para reação utilizando tiofeno como dieno e anidrido maleico como dienófilo, dois testes foram realizados, um de acordo com a literatura³⁸ sob alta pressão e outro em tubo selado (Tabela 8, entrada 1). Com *N*-Boc-pirrol e anidrido maleico foram realizados testes variando o solvente, temperatura e tempos de reação (Tabela 8, entrada 2). Para todas as reações empregando anidrido maleico como dienófilo foi possível determinar, por espectro de RMN

³⁸ Kumamoto, K.; Fukada, I; Kotsuki, H. Diels-Alder Reaction of Thiophene: Dramatic Effects of High-Pressure/Solvent-Free Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2015.

¹H, a recuperação dos materiais de partida (Tabela 8, entradas 1-3). Para as reações que foram conduzidas empregando benzino como dienófilo, inicialmente o dieno conjugado foi apenas adicionado a -78 °C e a reação seguiu a temperatura ambiente, entretanto, essas reações levaram a formação de vários subprodutos que foram observados por análise de CCD, o que inviabilizou a determinação de possível formação dos respectivos adutos de Diels-Alder (Tabela 8, entradas 4 - 6).

Observando a maior reatividade e consequente instabilidade do benzino, uma reação com um menor tempo reacional, 3 h, e conduzida a -78 °C foi realizada empregando o *N*-Boc-pirrol como dieno (Tabela 8, entrada 5). Embora a reação tenha se mostrado bastante impura por CCD, foi possível verificar um sinal mais pronunciado na CCD que foi isolado por coluna e caracterizado como sendo o respectivo aduto.

Embora o anidrido maleico e o benzino sejam excelentes dienófilos em reações Diels-Alder, sabe-se que a reatividade do dieno conjugado também é de extrema importância. Nesse sentido, entre os fatores que favorecem a reação de Diels-Alder está a reatividade complementar do par dieno e dienófilo, onde, classicamente, grupos doadores de elétrons no dieno conjugado favorecem a reação por meio de um acréscimo na energia do orbital HOMO, enquanto que, grupos retiradores de elétrons no dienófilo favorecem a Diels-Alder através de uma diminuição de energia do orbital LUMO, diminuindo assim, a barreira energética orbitalar para que a reação ocorra.³⁹

Outros fatores que influenciam para o aumento da velocidade da reação de Diels-Alder são altas temperatura e pressão e ainda, a utilização de ácidos de Lewis (ZnCl₂, AlCl₃, SnCl₄, etc.) capazes de ativar o dienófilo de modo a diminuir a energia do orbital LUMO.⁴⁰

Para se analisar os resultados obtidos dispostos na tabela 9, primeiramente se faz necessário estudar a reatividade do dieno conjugado de acordo com o átomo presente. Com base na literatura, é possível estabelecer uma relação entre as reatividades relativas entre o furano, o tiofeno e *N*-Boc-pirrol e ainda o ciclopentadieno.

³⁹ Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica* vol. 2, 10^a ed. **2012**.

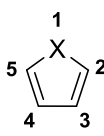
⁴⁰ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 1st ed. **2001**.

Em um estudo teórico publicado por Jursic⁴¹, a uniformidade das ordens de ligação em compostos heterocíclicos de cinco membros, as diferenças de energia de orbitais moleculares de fronteira (também conhecido como FMO, da sigla em inglês “*Frontier Molecular Orbital*”) entre os reagentes e as mudanças de energia de FMO que vão de reagentes para estruturas de estado de transição foram usadas para avaliar a reatividade relativa do furano, pirrol, tiofeno e derivados do tiofeno como dienos em reações de Diels-Alder.

A baixa reatividade desses compostos frente à reação de Diels-Alder está associada à aromaticidade que esses compostos apresentam. Desse modo, o autor explora a questão da reatividade através da aromaticidade e da uniformidade do sistema aromático apresentada por essas moléculas utilizando cálculos teóricos de DFT e AM1. A aromaticidade pode ser referida em termos de orbitais π ocupados que produzem um sistema químico através da uniformidade das ordens de ligação do anel. Quanto maior for a uniformidade entre as ordens de ligação, maior e mais efetiva será a deslocalização eletrônica através do sistema cíclico, conseqüentemente, maior será o caráter aromático da molécula. Nesse trabalho, a uniformidade dos sistemas cíclicos foi mensurada a partir dos valores de ordem de ligação compreendidos em uma faixa numérica entre 1 e 2 (Tabela 9). A nível de comparação, de acordo com cálculos de ordem de ligação, o benzeno é tido como sistema aromático ideal, pois todas as ligações C-C do benzeno apresentam iguais ordem de ligações (1,4168), ou seja, o desvio é zero e o sistema é totalmente uniforme.

⁴¹ Jursic, B. S. Suitability of furan, pyrrole, and thiophene as diene for Diels-Alder reactions viewed through their stability and reaction barrier for reactions with acetylene, ethylene, and cyclopropene. An AM1 and B3LYP hybrid density functional theory study. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, 454, 105.

Tabela 9. Ordem de ligação, média e desvio da uniformidade calculada com método semi-empírico para o furano, tiofeno e pirrol.

Entrada	Ligação	OL ^a Furano (X=O)	D ^b	OL Tiofeno (X=S)	D	OL Pirrol (X=NH)	D
							
1	X1-C2	1,10362	0,24396	1,18005	0,18702	1,18138	0,17007
2	C2-C3	1,67028	0,32269	1,61202	0,24494	1,55453	0,20307
3	C3-C4	1,19010	0,15748	1,25124	0,11583	1,28543	0,06602
4	C4-C5	1,67029	0,32270	1,61203	0,24495	1,55454	0,20308
5	C5-X1	1,10363	0,24395	1,18005	0,18703	1,18138	0,17006
6	Σ	6,73794	1,29081	6,83540	0,97979	6,75727	0,81232
7	média	1,3479	0,258162	1,3671	0,195958	1,3515	0,162464

^aOL=ordem de ligação. ^bD=desvio da média das ordens de ligação de cada ligação do ciclo

De acordo com esse estudo, o pirrol se mostrou como o heterociclo mais uniforme, apresentando um desvio médio de 0,162464 por ligação cíclica, enquanto que o furano se mostrou o menos uniforme dos três, com desvio médio de 0,258162 (Tabela 9, entrada 7, comparar colunas D). Ainda nesse mesmo estudo, o autor verificou que grupos retiradores de elétrons no átomo de enxofre do tiofeno contribuem para o aumento da aromaticidade do sistema e conseqüentemente, da uniformidade.

Com base nesses dados, é possível definir uma ordem de reatividade frente reações de Diels-Alder para os dienos empregados na tabela 9 e com o furano, empregado como dieno na síntese dos demais materiais de partidas mostrados anteriormente (Figura 19).

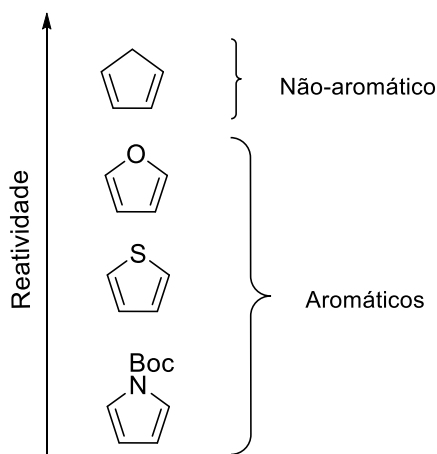


Figura 19. Ordem de reatividade entre o ciclopentadieno, furano, tiofeno e *N*-Boc-pirrol em reações de Diels-Alder.

O ciclopentadieno é o mais reativo, pois é um composto não-aromático e ainda, o grupo $-CH_2$ contribui de forma indutiva para um acréscimo de densidade eletrônica no C2. Entre os aromáticos, de acordo com o estudo realizado por Jursic, o *N*-Boc-pirrol deve apresentar menor reatividade, pois ainda apresenta um grupo retirador de elétrons no átomo de N (-Boc).

Se por um lado dienos cíclicos são, em geral, mais reativos para reações de Diels-Alder comparados com dienos de cadeia aberta, por apresentarem as duplas conjugadas em conformação *cis* de maneira fixa, por outro, quando o sistema apresenta aromaticidade a reatividade diminui favorecendo inclusive a reação de retro-Diels-Alder em condições de elevada temperatura, dificultando ainda mais a obtenção do aduto de Diels-Alder.

5.4. Considerações Finais

Uma série de compostos organoborados derivados de alcenos bicíclicos foi sintetizada empregando uma metodologia com condições brandas de reação e ambientalmente amigável, que utiliza catálise de cobre. A metodologia envolve o uso de um meio micelar que funciona como uma espécie de nanoreator, onde as micelas são formadas a partir de um surfactante oriundo de matérias primas de fonte natural e renováveis, o SPGS-550-M (derivado do α -tocoferol). Como a reação ocorre em meio aquoso, a fonte prótica é a própria água, dispensando o uso de solventes orgânicos próticos.

Quantidades catalíticas de 1 mol % e 0,1 mol % do catalisador de [Cu(Cl)IMes] conduziram a formação dos produtos de hidroboração em excelentes rendimentos. Alcenos bicíclicos contendo um átomo de oxigênio na ponte do sistema e com diferentes grupos funcionais, como éster, acetila, benzila, éter de silício, um anel aromático, derivado da maleimida e um derivado do 2,5-dimetilfurano puderam ser empregados e conduziram à formação dos respectivos produtos hidroborados. Entretanto, ainda que a metodologia tenha se mostrado eficiente para as reações de hidroboração, foram encontrados problemas com a purificação desses compostos para retirada de PEG residual oriundo do surfactante o que fez o rendimento isolado após coluna cromatográfica, diminuir drasticamente de uma faixa entre 76-98% para 22-74 %.

Além disso, dificuldades foram encontradas para dar continuidade ao escopo já que a síntese dos materiais de partida contendo outros heteroátomos na ponte do biciclo não foi possível. O tiofeno e o *N*-Boc-pirrol apresentam uma menor reatividade comparado com o furano, logo, uma menor taxa de reação já poderia ser esperada. Entretanto, a mesma regra não se aplica ao ciclopentadieno, que é o mais reativo entre estes.

A reação de Diels-Alder se mostrou limitante para a continuidade desse trabalho. Sendo assim, um estudo mais detalhado explorando o uso de aditivos, como ácidos de Lewis e diferentes condições de temperatura, pressão e tempo se faz necessário para a obtenção desses biciclos e posterior aplicação na reação de hidroboração.

6. Conclusões

Embora a adição estereoseletiva de espécies do tipo Ar-Zn-Et a aldeídos seja uma importante estratégia sintética para obtenção de álcoois secundários enantiomericamente enriquecidos, essa metodologia não se mostrou eficaz no estudo de adição de Ph-Zn-Et a moléculas derivadas da isatina. Os estudos realizados neste trabalho apontam que é possível transferir grupamentos arilas para a cetona da isatina a partir de reagentes Ar-Zn-Et, entretanto essa transferência não ocorre de maneira enantiosseletiva.

A metodologia de hidroboração desenvolvida pode ser aplicada com sucesso para uma gama de alcenos derivados da isatina. Ao todo, nove compostos hidborados inéditos puderam ser obtidos e caracterizados. Além disso, foram realizadas reações de derivatizações a partir do produto hidborado e os resultados obtidos nesse trabalho foram devidamente publicados em uma revista da área.

Além da hidroboração de alcenos derivados da isatina, alcenos contendo núcleos bicíclicos também puderam ser empregados. Para esses alcenos o sistema em meio aquoso micelar se mostrou bastante robusto e eficiente e ao todo sete produtos hidborados puderam ser obtidos até o momento. Porém, um estudo mais detalhado durante a etapa de purificação dos produtos necessita ser realizado. A síntese de novos materiais de partida contendo diferentes átomos na ponte do biciclo também deve ser melhor estudada, utilizando diferentes condições reacionais.

Embora dificuldades tenham sido encontradas com relação ao isolamento dos compostos hidborados bicíclicos e também na síntese de novos materiais de partida a partir de reações de Diels-Alder, a reação de hidroboração se mostrou bastante eficiente tanto para derivados de isatinas, quanto para alcenos bicíclicos, confirmando a importância das metodologias sintéticas desenvolvidas.

7. Parte Experimental

7.1. Solventes e Reagentes

Os reagentes foram obtidos comercialmente e os solventes foram secos através de métodos clássicos.⁴² As reações foram acompanhadas por análise cromatográfica em camada delgada (CCD) Merck com 0,2 mm de sílica gel 60 F₂₅₄ com indicador UV, e a revelação foi realizada em câmara com luz ultravioleta, cuba de iodo e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico 7 %. As cromatografias em coluna foram realizadas com sílica (230-400 mesh) como fase estacionária, usando como eluente um solvente ou mistura de solventes apropriados. Os surfactantes SPGS-550-M e TPGS-750-M, ambos com concentração de 2% em H₂O foram adquiridos comercialmente. Os catalisadores de carbeno foram preparados de acordo com procedimentos já descritos.⁴³

7.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Os espectros de RMN ¹H e RMN ¹³C foram obtidos em espectrômetro Varian (VNMRs), operando a frequências de 300, 400 e 500 MHz e 75, 100 e 125 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, δ = 0,00 ppm) utilizado como padrão interno para os espectros de ¹H, e o sinal central do tripleto do clorofórmio deuterado (CDCl₃) para RMN ¹³C (δ = 77,0 ppm) para espectros de ¹³C, colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s= simpleto, d= duplete, dd= duplo duplete, dt= duplo tripleto, q= quarteto, t= tripleto, m= multiplete, sl= simpleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) expressa em Hertz (Hz).

⁴² Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.

⁴³ (a) Hintermann, L. Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr·HCl, IMes·HCl and IXy·HCl. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 22. (b) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. Imidazolyidenes, Imidazolinyliidenes and Imidazolidines. *Tetrahed.* **1999**, *55*, 14523. (c) Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4489.

7.3. Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)

Para a determinação dos excessos enantioméricos dos produtos quirais, foi empregado um cromatógrafo líquido de alta eficiência (CLAE), modelo: Shimadzu, LC-20AT, utilizando-se colunas quirais Daicel Chiracel (AS-H e OD-H), hexano:isopropanol como sistema de solventes eluente e detector de UV visível com comprimento de onda de 254nm.

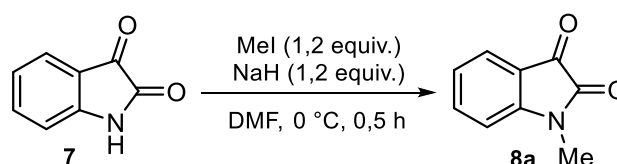
7.4. Espectroscopia no Infravermelho

Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Alpha P da Bruker, no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco.

7.5. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

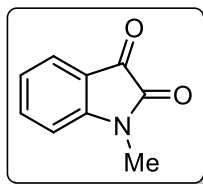
Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS Micro-QTOF) operando em modo ESI (*Electrospray Ionization*).

7.6. Procedimentos Experimentais para Síntese das isatinas N-substituídas **8a-e**^{13a-c}



Em um balão de duas bocas adicionou-se a isatina **7** (10 mmol, 1,47 g) e DMF anidro (30 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e NaH 60 % disperso em óleo mineral (1,2 equiv., 12 mmol, 0,48 g) foi adicionado em pequenas porções. A reação permaneceu sob agitação por 5 minutos e na sequência adicionou-se Mel (1,2 equiv., 12 mmol, 1,703 g, 0,75 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a 0 °C por 0,5 h sob argônio. Ao final, uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada (10 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), lavada com solução saturada de NaCl (3 x 10 mL) e seca com MgSO₄. Os voláteis foram removidos em rota-evaporador e bomba de alto-vácuo levando ao produto **8a** sem necessidade de purificação adicional.

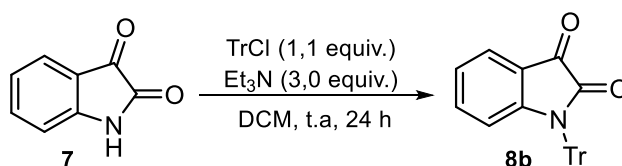
1-metilindolina-2,3-diona (**8a**)



Rendimento: 98 %

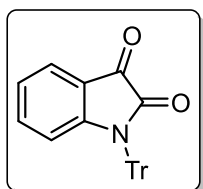
Sólido laranja.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (td, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H); 7,55 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H); 7,13 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H); 3,26 (s, 3H).



Em um balão de duas bocas adicionou-se a isatina **7** (5 mmol, 0,736 g), DCM anidro (15 mL) e Et_3N (3,0 equiv., 15 mmol, 1,518g, 2,09 mL). Na sequência, o sistema foi resfriado a 0 °C para a adição, em pequenas porções, de cloreto de tritila (1,1 equiv., 5,5 mmol, 1,533 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a t.a por 24 h sob atmosfera de argônio e após, foi lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico 10 % (3 x 10 mL) e H_2O (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 , filtrada e os voláteis foram evaporados em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. O produto foi obtido como um sólido amarelo sem a necessidade de purificação adicional.

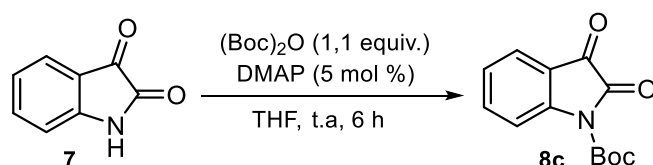
1-tritilindolina-2,3-diona (**8b**)



Rendimento: 82 %

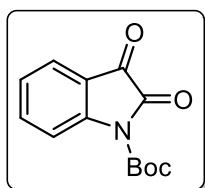
Sólido amarelo.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (dd, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H); 7,46-7,42 (m, 6H); 7,31 –7,17 (m, 10H); 7,00 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H); 6,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).



À uma solução de DMAP (5 mol %, 0,25 mmol, 0,0305 g) em THF anidro (20 mL) adicionou-se a isatina **7** (5 mmol, 0,736 g) solubilizada em THF (5 mL). A mistura reacional foi resfriada a 0 °C para adição de (Boc)₂O (1,1 equiv., 5,5 mmol, 1,20 g, 1,26 mL) e então, o sistema foi mantido sob atmosfera de argônio e agitação magnética por 6 horas a temperatura ambiente. Após, adicionou-se H₂O (10 mL) e o precipitado amarelo formado foi filtrado em funil de Büchner. A solução aquosa restante foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL), seca com MgSO₄, filtrada e os voláteis removidos em rota-evaporador e bomba de alto-vácuo. O produto foi obtido na forma de um sólido amarelo sem necessidade de purificação adicional.

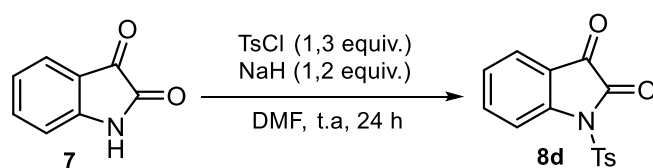
1-*tert*-butil carboxilato indolina-2,3-diona (**8c**)



Rendimento: 98 %

Sólido amarelo.

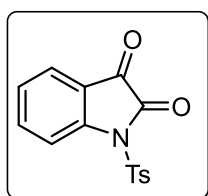
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H); 7,77–7,67 (m, 2H); 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H); 1,65 (s, 9H).



Em um balão de duas bocas adicionou-se a isatina **7** (5 mmol, 1,47 g) e DMF anidro (20 mL). A solução foi resfriada a 0 °C e NaH 60 % disperso em óleo mineral (1,2 equiv., 6 mmol, 0,24 g) foi adicionado em pequenas porções. A reação permaneceu sob agitação por 5 minutos e na sequência adicionou-se TsCl (1,3 equiv., 6,5 mmol, 1,24 g). A reação foi mantida sob atmosfera de argônio e agitação a t.a por 24 h. Ao final, uma solução saturada de NH₄Cl foi adicionada (10 mL) e a mistura foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL), lavada com

solução saturada de NaCl (3 x 10 mL), seca com MgSO₄ e filtrada. Os voláteis foram removidos em rota-evaporador e bomba de alto-vácuo levando ao produto **8d** sem necessidade de purificação adicional.

1-tosilindolina-2,3-diona (**8d**)

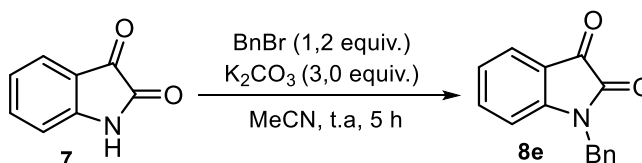


Rendimento: 90 %

Sólido laranja.

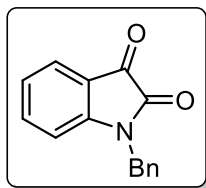
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H); 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,77–7,68 (m, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H);

7,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H); 2,44 (s, 3H).



Em um balão de duas bocas adicionou-se a Isatina **7** (5 mmol), MeCN anidra (30 mL), K₂CO₃ (3 equiv, 15 mmol, 2,0714 g) e brometo de benzila (1,2 equiv., 6 mmol, 1,026 g, 0,71 mL). A mistura reacional foi mantida sob atmosfera de argônio e agitação magnética a t.a por aproximadamente 5 h. Ao término a acetonitrila foi evaporada em rota-evaporador e o produto foi extraído de maneira convencional com H₂O e AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e os voláteis removidos em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. O produto foi purificado por cromatografia, empregando uma mistura de hexano:AcOEt (80:20) como eluentes.

1-benzilindolina-2,3-diona (**8e**)



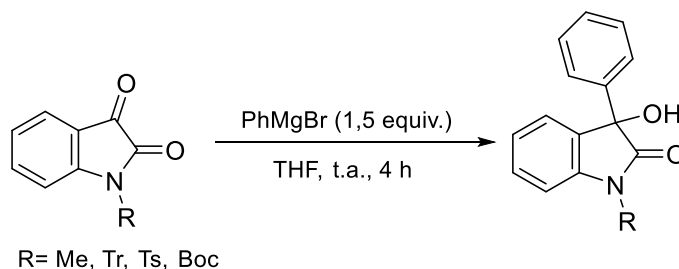
Rendimento: 98 %

Sólido laranja.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H); 7,48 (td, $J = 7,9, 0,8$ Hz, 1H); 7,40–7,27 (m, 5H); 7,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,93 (s, 2H).

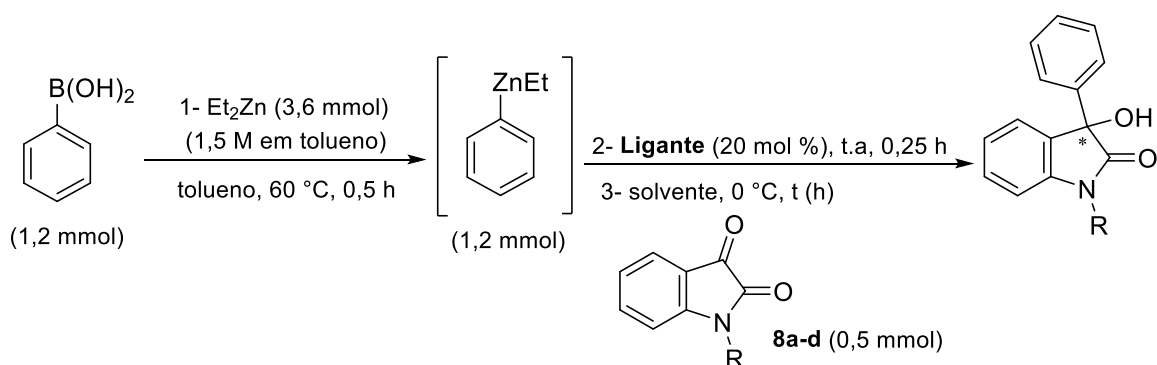
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 183,2; 158,2; 150,7; 138,3; 134,5; 129,0; 128,1; 127,4; 125,4; 123,8; 117,6; 111,0; 44,0.

7.7. Preparação dos padrões racêmicos

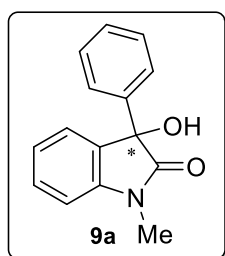


Em um balão de duas bocas previamente flambado sob argônio e provido de condensador adicionou-se Mg^0 (1,5 equiv., 1,125 mmol, 0,0273 g). O sistema foi fechado e novamente aquecido sob atmosfera inerte. Após, o sistema foi resfriado até a temperatura ambiente para adição de uma pequena quantidade de I_2 e 4 mL de THF anidro. Posteriormente, bromo benzeno (1,5 equiv., 1,125 mmol, 0,177 g, 0,118 mL) foi adicionado gota-a-gota ao meio reacional. O sistema foi mantido sob agitação a temperatura ambiente até que todo o magnésio fosse consumido. Após a formação da espécie PhMgBr o sistema foi resfriado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para a adição lenta da isatina *N*-substituída correspondente (0,75 mmol). A reação permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 4 h e após a mistura foi levada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para adição de uma solução saturada de NH_4Cl (5 mL). A reação foi extraída com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e posteriormente evaporada sob pressão reduzida em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. A purificação foi realizada por cromatografia *flash*, empregando proporções de hexano e acetato de etila como eluentes.

7.8. Procedimento Geral para adição de Ph-Zn-Et as isatinas 8a-d.



Em um schlenck, previamente flambado sob argônio, adicionou-se ácido fenilborônico (2,4 equiv., 1,2 mmol, 0,146 g) e tolueno (2mL), e na sequência, dietilzinco em solução 1,5M em tolueno (7,2 equiv., 3,6 mmol, 2,4 mL) foi adicionado lentamente a temperatura ambiente. A reação foi mantida sob agitação a 60 °C durante 30 minutos e então resfriada a temperatura ambiente. Uma solução do ligante quiral (20 mol%) em tolueno (1 mL) foi adicionada à reação e o sistema foi mantido sob agitação a t.a por mais 15 minutos. Após, a reação foi resfriada a 0 °C e a isatina correspondente (0,5 mmol) foi diluída em 3 mL de tolueno anidro e adicionada ao meio reacional. O sistema foi mantido sob agitação durante 6 horas a 0 °C. Após este período, uma solução saturada de NH_4Cl (5 mL) foi adicionada à reação e diclorometano (3x10 mL) foi usado para a extração. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, filtrada e posteriormente evaporada sob pressão reduzida. A purificação foi conduzida por cromatografia *flash*, usando hexano e acetato de etila como eluentes. Os excessos enantioméricos foram determinados por CLAE usando colunas com fase estacionária quiral.



Rendimento: 90 %

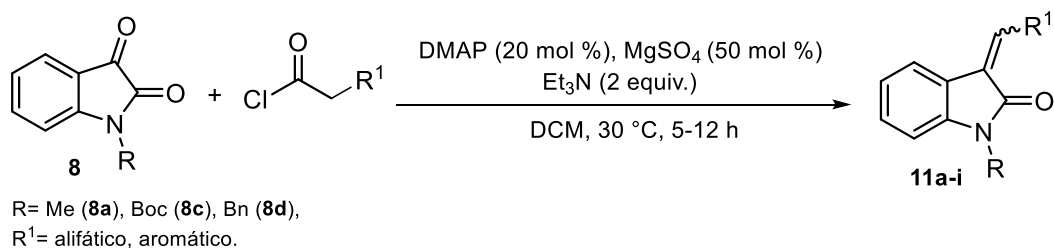
Purificação: 70:30 (Hexano:AcOEt)

Sólido branco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,24 (m, 7H); 7,07 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 6,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,75 (sl, 1H); 3,25 (s,

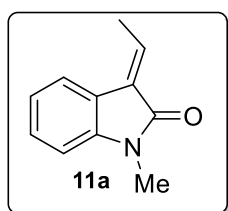
3H).

7.9. Procedimento para a síntese das isatinas α,β -insaturadas²⁷



Em um balão de duas bocas acoplado a um condensador de refluxo, previamente seco sob argônio, adicionou-se a isatina **8** (1,5 mmol), DMAP (0,3 mmol, 0,0367 g, 20 mol %), MgSO₄ anidro (0,75 mmol, 0,0903 g, 50 mol %), Et₃N (3 mmol, 0,3036 g, 420 μ L, 2 equiv.) e 5 mL de diclorometano anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 5 minutos. Na sequência o respectivo cloreto de acila (2,25 mmol, 1,5 equiv.) foi diluído em 2,5 mL de diclorometano anidro e adicionado em pequenas porções sobre a mistura. A reação foi mantida sob agitação a 30 °C por uma faixa de tempo de 5-12 h conforme o consumo do material de partida. Após o término da reação a mistura foi diluída em diclorometano (5 mL) e diretamente “filtrada” em coluna cromatográfica, utilizando diclorometano como eluente. Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluentes. Os voláteis foram removidos em rota-evaporador e bomba de alto vácuo levando a formação dos alcenos de interesse **11a-i**.

(*E*)-3-Etilideno-1-metilindolin-2-ona (**11a**)



Rendimento: 70 %

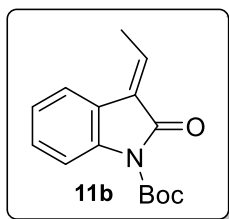
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

Sólido amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,27 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,11 (q, J = 7,6 Hz, 1H); 7,04 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 3,22 (s, 3H); 2,27 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,6; 143,4; 136,3; 128,6; 123,3; 122,3; 121,9; 107,9; 25,9; 15,1.

tert-Butil-(*E*)-3-etilideno-2-oxoindolina-1-carboxilato (**11b**)



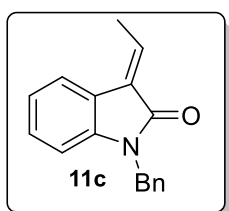
Rendimento: 45 %

Purificação: 99:1 (Hexano:AcOEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H); 7,31 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 7,20 – 7,13 (m, 2H); 2,29 (d, *J* = 7,7 Hz, 3H); 1,66 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,8; 149,3; 139,3; 137,8; 128,9; 127,5; 123,9; 123,1; 122,6; 115,0; 84,0; 28,0; 15,3.

(*E*)-1-Benzil-3-etilidenoindolin-2-ona (**11c**)



Rendimento: 60 %

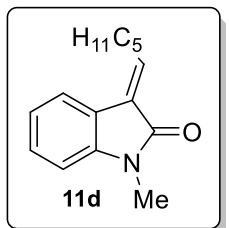
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

Óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,30 – 7,24 (m, 4H); 7,24 – 7,17 (m, 2H); 7,16 – 7,11 (m, 1H); 6,99 (td, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H); 6,70 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,93 (s, 2H); 2,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 167,7; 142,5; 136,9; 136,0; 128,6; 128,5; 128,4; 127,4; 127,1; 123,4; 122,4; 122,0; 108,9; 43,5; 15,2.

(*E*)-3-Hexilideno-1-metilindolin-2-ona (**11d**)



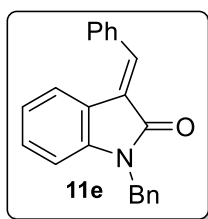
Rendimento: 75 %

Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

Óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,27 (td, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H); 7,08 – 7,02 (m, 2H); 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 3,24 (s, 3H); 2,67 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,65 (quint, *J* = 7,44 Hz, 2H); 1,46 – 1,32 (m, 4H); 0,91 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

(*E*)-1-Benzil-3-benzilidenoindolin-2-ona (**11e**)



Rendimento: 40 %

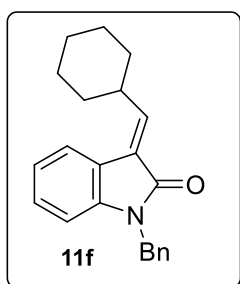
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

Sólido amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H); 7,68 – 7,60 (m, 3H); 7,50 – 7,37 (m, 3H); 7,37 – 7,19 (m, 5H); 7,13 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H); 6,83 (td, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H); 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,99 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168,5; 143,3; 137,5; 135,9; 134,9; 129,7; 129,5; 129,2; 128,7; 128,6; 127,5; 127,2; 127,0; 122,7; 121,8; 121,2; 109,1; 43,7.

(*E*)-1-Benzil-3-(ciclohexilmetileno)indolin-2-ona (**11f**)



Rendimento: 53 %

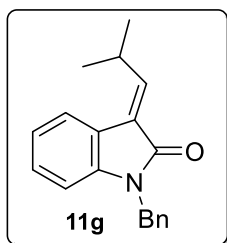
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

Sólido amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,33 – 7,28 (m, 4H); 7,25 – 7,21 (m, 1H); 7,15 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H); 7,04 – 6,97 (m, 2H); 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 3,01 – 2,88 (m, 1H); 1,94 – 1,77 (m, 5H); 1,47 – 1,27 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168,2; 147,3; 142,5; 136,0; 128,6; 128,5; 127,3; 127,1; 125,6; 123,2; 121,9; 122,0; 108,9; 43,5; 38,1; 31,5; 25,7; 25,4.

(*E*)-1-Benzil-3-(2-metilpropilideno)indolin-2-ona (**11g**)



Rendimento: 88 %

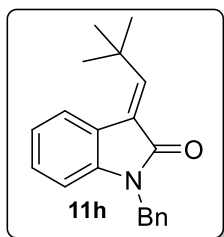
Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt).

Sólido amarelo.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,32 – 7,27 (m, 4H); 7,26 – 7,20 (m, 1H); 7,15 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H); 7,02 – 6,95 (m, 2H); 6,71 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 3,34 – 3,23 (m, 1H); 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 168,2; 148,9; 142,6; 136,0; 128,62; 128,59; 127,4; 127,2; 125,4; 123,4; 122,0; 121,9; 109,0; 43,5; 28,5; 21,8.

(*E*)-1-Benzil-3-(2,2-dimetilpropilideno)indolin-2-ona. (**11h**)



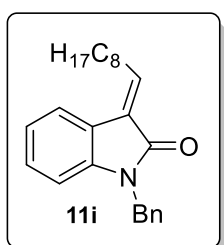
Rendimento: 50 %

Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,32 – 7,27 (m, 5H); 7,27 – 7,20 (m, 1H); 7,15 (td, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H); 7,03 – 6,98 (m, 1H); 6,72 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H); 4,95 (s, 2H); 1,41 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169,0; 153,4; 143,3; 136,0; 128,6 (2C); 127,4; 127,2; 126,3; 126,2; 121,7; 120,7; 109,0; 43,7; 32,7; 29,2.

(*E*)-1-Metil-3-nonilidenoindolin-2-ona (**11i**)



Rendimento: 45 %

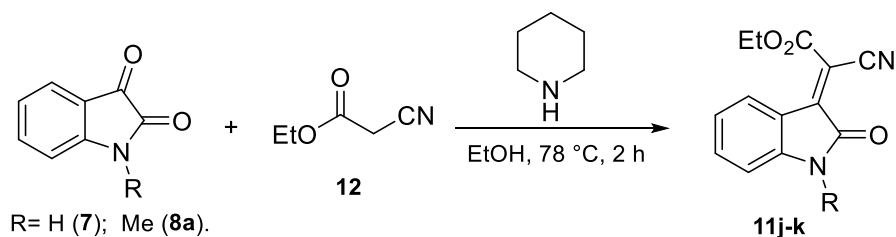
Purificação: 98:2 (Hexano:AcOEt).

Óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 7,33–7,28 (m, 4H); 7,28–7,22 (m, 1H); 7,13 (td, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H); 6,98 (td, *J* = 7,6, 0,9 Hz, 1H); 6,92 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H); 6,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,94 (s, 2H); 3,06 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H); 1,65 – 1,50 (m, 2H); 1,37–1,48 (m, 2H); 1,37–1,21 (m, 8H), 0,91 – 0,84 (m, 3H).

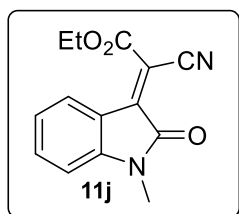
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 167,9; 142,8; 142,6; 136,1; 128,6; 128,5; 127,4; 127,3; 127,2; 123,4; 122,4; 122,0; 108,9; 43,5; 31,8; 29,5; 29,4; 29,3; 29,1; 28,6; 22,6; 14,0.

8. Procedimento para a síntese das isatinas α,β -insaturadas via condensação de Knoevenagel²⁸



A uma solução da isatina apropriada **7** ou **8a** (3 mmol) em etanol seco (6 mL), adicionou-se etil-2-cianoacetato **12** (3 mmol, 0,32 mL) e piperidina (0,3 mmol, 0,0255 g, 3 μ L, 10 mol %). A mistura reacional foi mantida sob refluxo a 78 °C por 2 h. Em seguida, a mistura foi resfriada com gelo até a temperatura ambiente e o precipitado foi filtrado e lavado com EtOH gelado (10 mL). O produto foi purificado por cromatografia *flash* empregando hexano:acetato de etila como eluentes.

(*E*)-Etil 2-ciano-2-(1-metil-2-oxoindolin-3-ilideno)acetato (**11j**)



Rendimento: 60 %

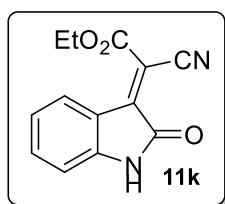
Purificação: 80:20 (Hexano:AcOEt)

Sólido vermelho.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,32 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,47 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H); 7,05 (td, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H); 6,81 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 4,46 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 3,25 (s, 3H); 1,44 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 163,8; 160,6; 145,9; 139,9; 134,5; 125,2; 123,3; 118,6; 114,0; 109,0; 106,5; 63,6; 26,1; 13,8.

(*E*)-Etil 2-ciano-2-(2-oxoindolin-3-ilideno)acetato (**11k**)



Rendimento: 20 %

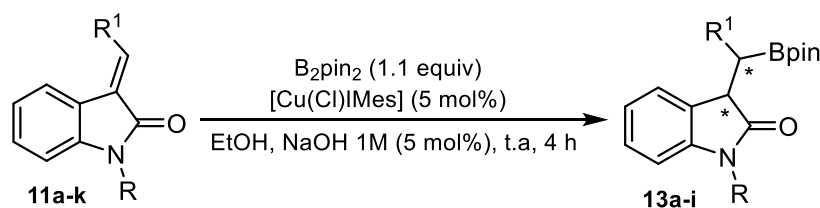
Purificação: 75:25 (Hexano:AcOEt)

Sólido vermelho.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86 (s, 1H); 8,00 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,41 (td, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H); 7,08 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H); 6,88 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H); 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

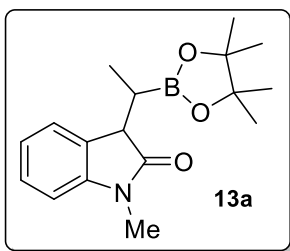
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 165,5; 160,5; 143,5; 140,4; 134,7; 125,4; 123,3; 119,1; 113,8; 111,0; 106,3; 63,6; 13,7.

8.1. Procedimento geral para hidroboração de isatinas α,β -insaturadas *N*-substituídas



R= Me, Boc ou Bn; R¹= alifática, aromática.

Em um vial de 3 mL foram adicionados o substrato **11** (0,3 mmol), B₂pin₂ (1,1 equiv., 0,33 mmol, 0,0837 g), [Cu(Cl)IMes] **10b** (5 mol %, 0,015 mmol, 0,0061 g), EtOH (0,5 mL) e NaOH 1M (5 mol %, 0,015 mmol, 15 μL) sucessivamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa a temperatura ambiente por 4 horas. Em seguida, a reação foi diretamente filtrada para um balão de 1 boca, o papel filtro lavado com AcOEt (3x 5 mL) e a mistura foi concentrada em pressão reduzida. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash* utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluentes.



Rendimento: 97 %

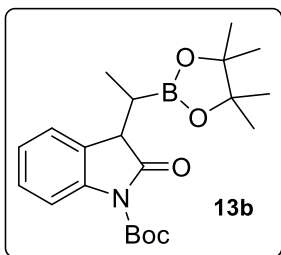
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,35-7,31 (m, 1H); 7,29-7,22 (m, 2,2H); 7,06-6,99 (m, 1,6H); 6,82-6,76 (m, 1,6H); 3,69 (d, $J = 2,8$ Hz, 0,6H); 3,66 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H); 3,19 e 3,18 (2s, 4,8H); 1,94-1,86 (m, 1H); 1,85-1,76 (m, 0,6H); 1,30 (s, 6H); 1,27 (s, 6H); 1,23 (s, 3,6H); 1,20 (s, 3,6H); 0,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1,8H); 0,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 178,6; 177,8; 144,9; 144,6; 129,2; 128,5; 127,55; 127,52; 124,3; 123,4; 122,1; 122,0; 107,6; 107,5; 83,5; 83,4; 48,5; 47,4; 26,0; 25,9; 24,9; 24,8; 24,7; 24,5; 11,0; 10,6.

IV (ATR, cm^{-1}): 3400, 2974, 2935, 2878, 1703, 1612, 1492, 1477, 1373, 1351, 1323. EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 324,1750; encontrado: 324,1739.



Rendimento: 80 %

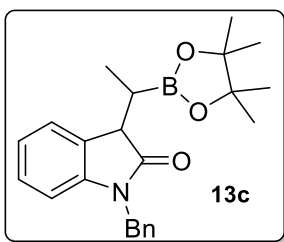
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,81- 7,73 (m, 1,8H); 7,33-7,24 (m, 3,6H); 7,16-7,08 (m, 1,8H); 3,80 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H); 3,75 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,8H); 2,00-1,93 (m, 0,8H); 1,86-1,79 (m, 1H); 1,67-1,62 (m, 16H); 1,27 (s, 4,8H); 1,23 (s, 4,8H); 1,22 (s, 6H); 1,18 (s, 6H); 0,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 7,6$ Hz, 2,4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 177,2; 176,3; 149,2; 149,1; 140,7; 140,5; 127,8; 127,7; 127,5; 124,1; 124,0; 123,9; 123,4; 114,8; 114,7; 83,9; 83,7; 83,6; 49,1; 48,0; 28,1; 24,9; 24,8; 24,7; 24,6; 11,1; 10,9.

IV (ATR, cm^{-1}): 2977, 2930, 1730, 1619, 1524, 1468, 1451, 1368, 1249, 1194, 750, 674. EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{BNO}_5^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 410,2119; encontrado: 410,2119.



Rendimento: 80 %

Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt)

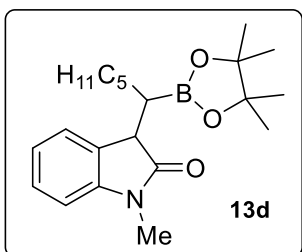
Óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,36-7,19 (m, 12H); 7,15-7,08 (m, 2H); 6,98 (td, $J = 7,6, 0,8$ Hz, 2H); 6,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 5,02-4,93 (m, 2H); 4,89-4,79 (m, 2H); 3,81-3,78 (m, 2H); 2,05-1,97 (m, 1H); 1,92-1,81 (m, 1H); 1,31 (s, 6H); 1,27 (s, 6H); 1,25 (s, 6H); 1,18 (s, 6H); 0,93 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H); 0,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 178,7, 177,7; 144,0; 143,7; 136,0; 135,9; 129,3; 128,6; 128,5; 128,4; 127,45; 127,43; 127,34; 127,28; 127,2; 127,1; 124,3; 123,4; 122,1; 122,0; 108,74; 108,67; 83,6; 83,5; 48,5; 47,4; 43,7; 43,6; 24,9; 24,8; 24,7; 24,5; 11,4; 10,6.

IV (ATR, cm^{-1}): 2977, 2930, 1709, 1611, 1467, 1454, 1350, 1270, 1169, 1143.

EMAR calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 400,2060; encontrado: 400,2062.



Rendimento: 83 %

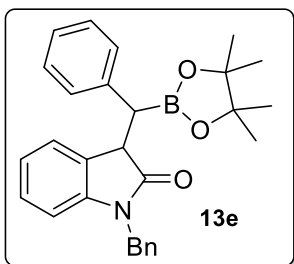
Purificação: 95:5 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,34-7,30 (m, 1H); 7,27-7,24 (m, 1,8H); 7,03-6,99 (m, 1,4H); 6,80-6,76 (m, 1,4H); 3,61 (d, $J = 3,2$ Hz, 0,4 H); 3,57 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H); 3,19 e 3,18 (2s, 4,2H); 1,81-1,71 (m, 1,7H); 1,68-1,43 (m, 2H); 1,40-1,22 (m, 25H); 1,12 (s, 3H); 1,07 (s, 3H); 0,85-0,80 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 178,5; 178,0; 144,8; 144,5; 129,5; 128,9; 127,54; 127,47; 124,4; 123,8; 122,0; 121,9; 107,6; 107,5; 83,3; 83,1; 47,4; 46,5; 31,8; 31,7; 28,84; 28,82; 27,43; 27,39; 26,0; 24,8; 24,74; 24,68; 24,3; 22,5; 22,4; 13,95; 13,92.

IV (ATR, cm^{-1}): 2955, 2931, 2860, 1708, 1612, 1470, 1371, 1329, 1144, 1090, 985, 752, 673. EMAR calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 380,2377; encontrado: 380,2371.



Rendimento: 75 %

Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

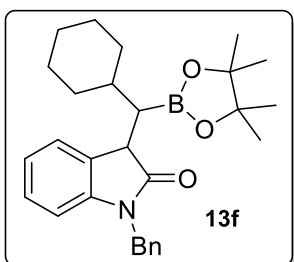
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,20-7,14 (m, 8H); 7,04-6,98 (m, 1H); 6,95-6,91 (m, 2H); 6,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 4,95 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H); 4,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H);

4,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 2,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 1,32 (s, 6H); 1,29 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 177,6; 143,3; 138,4; 135,5; 130,6; 130,0; 128,5; 128,4; 128,1; 127,1; 127,1; 126,8; 126,1; 125,0; 121,8; 108,8; 84,0; 48,2; 43,4; 24,70; 24,66.

IV (ATR, cm^{-1}): 3058, 3029, 2976, 2926, 1706, 1611, 1466, 1379, 1354, 1269, 1166, 967, 749, 697.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 462,2222; encontrado:462,2222.



Rendimento: 80 %

Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt)

Óleo incolor.

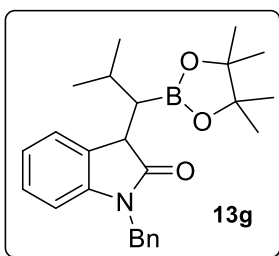
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,23 (m, 6H); 7,11 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H); 6,99-6,94 (m, 1H); 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,93 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 4,82 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H); 3,76 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H); 2,10-

1,97 (m, 1H); 1,95-1,88 (m, 1H); 1,75-1,59 (m, 6H); 1,32-1,18 (m, 4H); 1,07 (s, 6H); 1,03 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 178,3; 143,6; 129,3; 128,6; 127,6; 127,40; 127,37; 124,4; 121,9; 83,2; 43,83; 43,78; 35,5; 33,1; 33,0; 26,6; 26,4; 24,7; 24,6.

IV (ATR, cm^{-1}): 2925, 2851, 1708, 1612, 1487, 1467, 1453, 1352, 1178, 751, 698.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 462,2222; encontrado:462,2222.



Rendimento: 87 %

Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt)

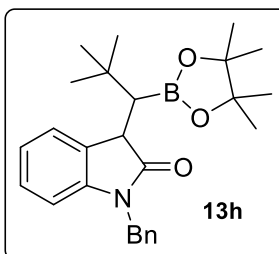
Sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,40-7,22 (m, 5H); 7,12 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H); 6,99-6,93 (m, 1H); 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H); 4,98-4,92 (m, 1H); 4,87-4,78 (m, 1H); 3,75-3,70 (m, 1H); 2,38-2,27 (m, 1H); 2,24-2,15 (m, 0,7H); 1,72-1,56 (m, 2H); 1,26-1,24 (m, 1H); 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H); 1,10-1,07 (m, 4,5H); 1,05 (s, 3H); 1,03 (d, $J = 6,4$ Hz, 1,5H); 0,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1,5H); 0,95 (s, 3H); 0,84 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 178,5; 178,2; 143,7; 143,6; 136,23; 136,17; 129,4; 129,1; 128,52; 128,51; 127,6; 127,5; 127,4; 127,3; 124,5; 124,4; 121,81; 121,79; 108,5; 83,2; 82,9; 45,3; 44,6; 44,0; 43,8; 29,6; 27,1; 26,1; 24,63; 24,59; 24,55; 24,1; 23,3; 22,8; 22,4; 21,9; 14,0.

IV (ATR, cm^{-1}): 2974, 2930, 2870, 1706, 1614, 1466, 1351, 1171, 1182, 750, 692.

EMAR calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 428,2378; encontrado: 428,2378.



Rendimento: 85 %

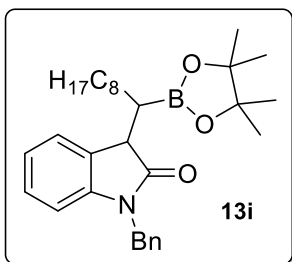
Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 – 7,23 (m, 9,6H); 7,15 – 7,09 (m, 1,6H); 7,00 – 6,96 (m, 1,6H); 6,68 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H); 6,64 (d, $J = 6,2$ Hz, 0,6H); 4,96 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,6H); 4,90 (s, 2H); 4,84 (d, $J = 12,6$ Hz, 0,6H); 3,73 – 3,67 (m, 1,6H); 1,90 – 1,85 (m, 1H); 1,84 – 1,79 (m, 0,6H); 1,27 – 1,19 (m, 26,4H); 1,14 (s, 3,6H); 1,03 (s, 13,6H).

IV (ATR, cm^{-1}): 2956, 2930, 2867, 1704, 1610, 1482, 1467, 1362, 1172, 748, 697.

EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 442,2543; encontrado: 442,2529.



Rendimento: 70 %

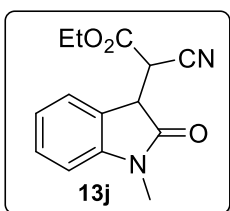
Purificação: 97:3 (Hexano:AcOEt)

Óleo marelo claro.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,35-7,22 (m, 6H); 7,14-7,09 (m, 1H); 6,99-6,95 (m, 1H); 6,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,7H); 6,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,3H); 4,98-4,82 (m, 2H); 3,71 (d, $J = 3,0$ Hz, 0,3H); 3,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 0,7H); 1,91-1,84 (m, 0,7H); 1,83-1,78 (m, 0,3H); 1,34-1,16 (m, 22H); 1,13 (s, 2H); 1,03 (s, 2H); 0,90-0,84 (m, 3H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 178,6; 178,0; 144,0; 143,7; 136,23; 136,15; 129,8; 128,9; 128,61; 128,56; 127,5; 127,42; 127,39; 127,3; 124,5; 123,8; 122,0; 121,9; 108,7; 108,6; 83,4; 83,2; 47,5; 46,6; 43,85; 43,82; 47,5; 46,5; 43,85; 43,82; 31,9; 31,8; 29,7; 29,53; 29,46; 29,4; 29,30; 29,27; 29,22; 29,21; 28,0; 27,5; 24,84; 24,78; 24,7; 24,3; 22,7; 14,1.

IV (ATR, cm^{-1}): 2924, 2854, 1712, 1613, 1488, 1466, 1358, 1174, 1145, 751, 697. EMAR calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BNO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 498,3161; encontrado: 498,3138.



Rendimento: 95 %

Purificação: 90:10 (Hexano:AcOEt)

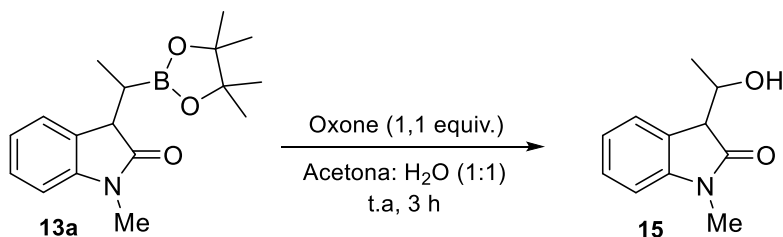
Sólido vermelho escuro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 7,55-7,52 (m, 0,6H); 7,40-7,34 (m, 1H); 7,26-7,23 (m, 0,4H); 7,13-7,08 (m, 1H); 6,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,4H); 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 0,6H); 4,45-4,39 (m, 1,5H); 4,34 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,5H); 4,15 (d, $J = 3,6$ Hz, 0,5H); 4,13-4,03 (m, 1H); 3,94 (d, $J = 3,2$ Hz, 0,5H); 3,26 (s, 1,4H); 3,25 (s, 1,6H); 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,4H); 1,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 1,6 H).

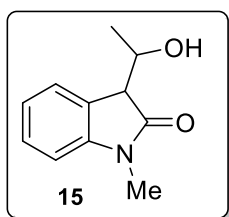
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 173,2; 173,1; 164,7; 163,1; 144,7; 144,5; 129,7; 129,5; 124,5; 123,8; 123,6; 123,4; 123,2; 123,0; 115,3; 113,3; 108,8; 108,5; 63,7; 63,1; 44,8; 44,7; 39,0; 37,8; 26,6; 26,5; 24,8; 24,5; 14,0; 13,6.

IV (ATR, cm^{-1}): 2910, 2982, 2142, 1733, 1711, 1613, 1470, 1264, 1252, 1086, 1021, 754. EMAR calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 281,0902; encontrado: 281,0906.

8.2. Oxidação do composto 13a³⁰



Em um vial de 3 mL foram adicionados o substrato **13a** (0,2 mmol, 0,0602 g), oxone (1,1 equiv., 0,22 mmol, 0,1353 g) e acetona:H₂O (1:1, 4 mL). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. Ao término, adicionou-se H₂O (10 mL) e uma solução aquosa de HCl (0,1 M, 5 mL) e a fase aquosa foi extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄, filtrada e concentrada em rota-evaporador. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica empregando uma mistura de Hexano:AcOEt como eluentes. Após, o produto foi concentrado sob pressão reduzida e obtido como um óleo amarelo claro.



Rendimento: 90 %

Purificação: 70:30 (Hexano:AcOEt)

Óleo amarelo claro.

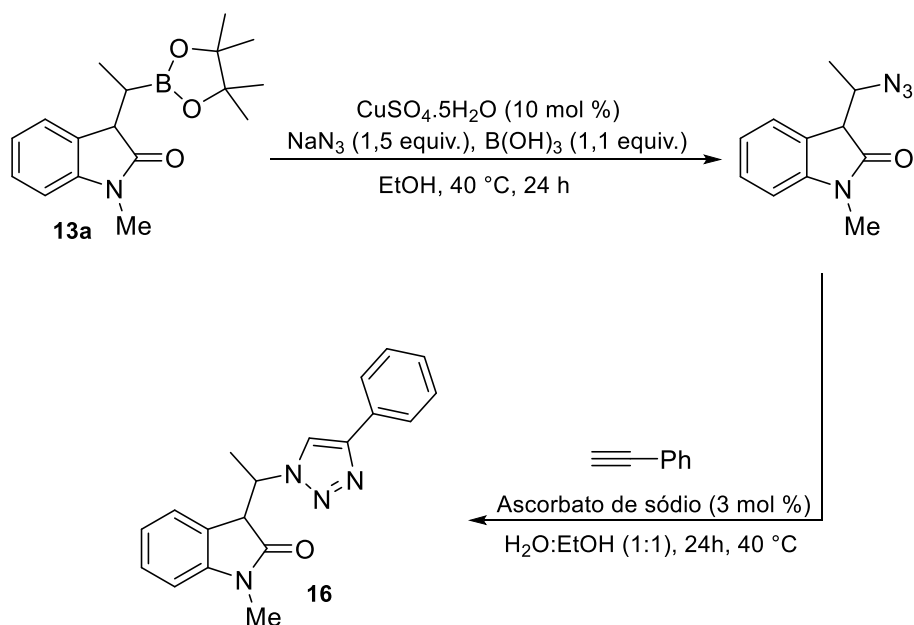
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, mistura de diastereoisômeros) δ 7,35 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H); 7,32 – 7,21 (m, 3H); 7,07 – 7,01 (m, 2H); 6,86 – 6,81 (m, 2H); 4,43 – 4,35 (m, 1H); 4,11 (quint, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H); 3,64 (d, $J = 4,4\text{Hz}$, 1H); 3,44 (d, $J = 7,1\text{Hz}$, 1H); 3,19 e 3,18 (2s, 6H); 1,31 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 3H); 1,12 (d, $J = 6,3\text{ Hz}$, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 177,0; 176,9; 144,7; 144,6; 128,4; 128,3; 125,8; 125,6; 125,3; 124,2; 122,7; 122,6; 108,3; 108,2; 82,9; 82,8; 75,0; 68,4; 52,3; 51,9; 20,2; 19,5.

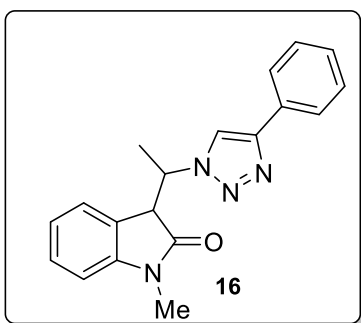
IV (ATR, cm⁻¹): 3431, 2974, 2932, 1700, 1609, 1493, 1469, 1421, 1372, 1120, 1080, 1029, 788, 695.

EMAR calculado para C₁₁H₁₃NO₂⁺: [M + Na]⁺: 214,0844; encontrado: 214,0841.

8.3. Azidação seguida de cicloadição [3 + 2]



Em um tubo de ensaio foram adicionados o substrato **13a** (0,2 mmol, 0,0602 g), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol %, 0,02 mmol, 0,0050 g), B(OH)_3 (1,1 equiv., 0,22 mmol, 0,0136 g), NaN_3 (1,5 equiv., 0,3 mmol, 0,0195 g) e etanol (1 mL). O tubo de ensaio foi mantido aberto e a reação foi conduzida a 40 °C por 24 h para formação da azida. Após 24 h, o sistema reacional foi resfriado a temperatura ambiente para a adição de ascorbato de sódio (3 mol %, 0,0012 g), fenilacetileno (1,2 equiv. 0,24 mmol, 26,4 μL) e H_2O (1 mL). O tubo de reação foi fechado e a reação permaneceu sob agitação a 40 °C por mais 24 h. Após, adicionou-se solução saturada de NaCl (3 mL) e a reação foi extraída com AcOEt (3 x 5 mL), seca com MgSO_4 e filtrada. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida e o produto foi purificado por coluna cromatográfica empregando Hexano: AcOEt na proporção de 10 a 50 % de acetato em hexano. O produto foi concentrado em rota-evaporador e bomba de alto-vácuo.



Rendimento: 30 %

Purificação: 50:50 (Hexano:AcOEt)

Sólido amarelo escuro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , mistura de diastereoisômeros) δ 8,10 (s, 1H); 7,87-7,83 (m, 2,7H); 7,77-7,74 (m, 1,4H); 7,44-7,28 (m, 6,1H); 7,04-7,00 (m, 0,7H); 6,99-6,95 (m, 1,7H); 6,80 (d, J

= 6,2 Hz, 1H); 6,72 (d, J = 6,2 Hz, 0,7H); 6,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H); 5,13-5,03 (m, 1,7 H); 4,78 (s, 1H); 4,56 (s, 0,7H); 3,17 (s, 3H); 3,05 (s, 2,1H); 1,71 (d, J = 5,7 Hz, 2,1H); 1,47 (d, J = 5,7 Hz, 3H).

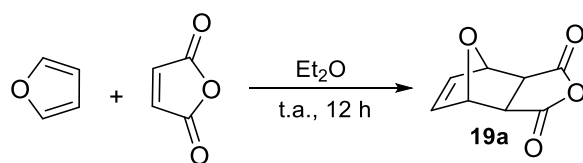
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175,7; 175,6; 147,2; 146,8; 143,6; 143,2; 130,4; 130,3; 128,8 (2C); 128,7; 128,1; 128,0; 127,3; 125,8; 125,7 (2C); 125,6; 125,4; 124,3; 123,5; 123,4; 121,6; 119,6; 108,7; 108,5; 78,2, 77,2; 61,5; 61,3; 26,3; 26,2; 14,5; 13,9.

IV (ATR, cm^{-1}): 3339, 3138, 3058, 2930, 1707, 1612, 1493, 1470, 1423, 1372, 1350, 1227, 1120, 1082, 752, 693.

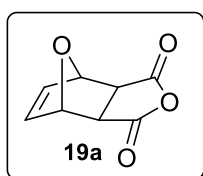
EMAR calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}^+$: $[\text{M} + \text{H}]^+$: 319,1559; encontrado: 319,1559.

Ponto de Fusão: 84-87 °C

8.4. Procedimentos para síntese dos materiais de partida Bicíclicos³⁶



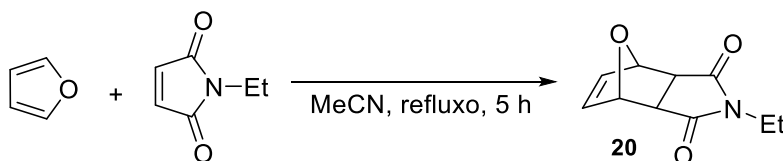
A uma solução de anidrido maleico (25 mmol, 2,4515 g) em éter etílico (10 mL) adicionou-se o furano (130 mmol, 5,2 equiv.). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por aproximadamente 12 h e pode-se observar a cristalização do produto no meio. O sólido foi filtrado e lavado com Et₂O gelado em funil de Büchner, fornecendo o produto puro com 80 % de rendimento.



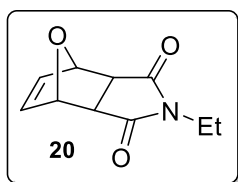
Rendimento: 80 %

Sólido branco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (s, 2H); 5,46 (s, 2H); 3,18 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 169,9; 137,0; 82,2; 48,7.



Em um balão foi preparado uma solução de etil maleimida (0,85 mmol, 105 mg) em em acetonitrila (1,5 mL). Após, adicionou-se, lentamente, o furano (2,35 equiv., 2,00 mmol, 0,15 mL). Essa mistura permaceceu sob agitação vigorosa em refluxo à 72 °C por 5 horas. Então, a mistura reacional foi extraída com AcOEt (3 x 2 mL), seca com MgSO₄, filtrada e os voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado por cromatografia *flash*, empregando hexano e acetato de etila como eluentes (70:30), levando a obtenção do produto puro com 43 % de rendimento.



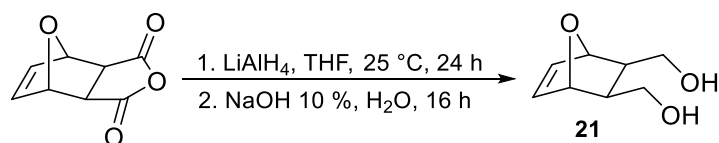
Rendimento: 43 %

Purificação: Hexano:AcOEt (70:30)

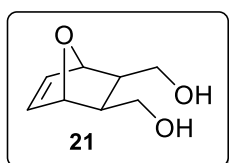
Sólido branco.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,52 (s, 2H); 5,26 (s, 2H); 3,52 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,84 (s, 2H); 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 175,9; 136,4; 80,7; 47,3; 33,7; 12,8.



Em um balão de duas bocas, previamente seco e purgado sob argônio, adicionou-se LiAlH_4 (20 mmol) e THF anidro (20 mL). A suspensão de hidreto em THF foi levada a $-10\text{ }^\circ\text{C}$ para a adição lenta de uma solução de anidrido maleico (10 mmol) em THF (30 mL). Após a adição completa, a mistura foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. Após este período, a reação foi resfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para a adição de H_2O (5 mL) gota-a-gota, seguido da adição de uma solução aquosa de NaOH 10 % (5 mL) e mais H_2O (5 mL). A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por mais 16 h e após, foi filtrada sob celite e lavada com AcOEt. Os voláteis foram removidos sob vácuo fornecendo o produto desejado como um óleo amarelo claro com 75 % de rendimento.

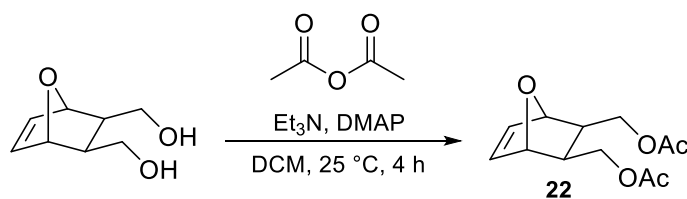


Rendimento: 75 %

Óleo amarelo claro.

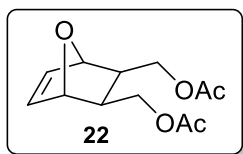
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,41 (s, 2H); 4,7 (s, 2H); 3,91-3,79 (m, 4H); 3,27 (sl, 2H); 2,01-1,94 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 135,4; 80,8; 61,9; 42,0.



Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o diol **21** (1,5 mmol, 0,2344 g) e diclorometano anidro (6 mL). A esta solução, foram adicionados Et_3N (1,1 equiv., 1,65 mmol, 0,23 mL), anidrido acético (2,67 equiv., 4 mmol, 0,38 mL) e DMAP (10 mol %, 0,15 mmol, 0,0183 g). A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 4 h. Após, adicionou-se H_2O (5 mL) e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 15 mL), seca com MgSO_4 e filtrada. Os voláteis foram removidos sob pressão reduzida e o bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica *flash*

(Hexano:AcOEt, 80:20). Após remoção dos voláteis em rota-evaporador e bomba de alto vácuo, o produto puro foi obtido na forma de um sólido branco com 76 % de rendimento.



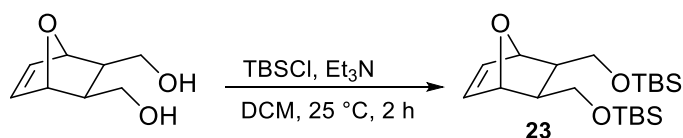
Rendimento: 76 %

Purificação: Hexano:AcOEt (80:20)

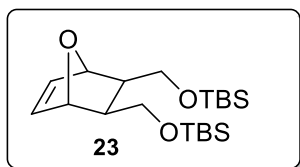
Sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,40 (s, 2H); 4,82 (s, 2H); 4,27 (dd, $J = 5,2$ e $10,8$ Hz, 2H); 4,05- 3,98 (m, 2H); 2,09 (s, 6H); 2,03- 1,98 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,6; 135,4; 80,3; 63,7; 39,0; 20,8.



Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o diol **21** (1,5 mmol, 0,2344 g), Et_3N (2,5 equiv., 3,75 mmol, 0,52 mL) e diclorometano anidro (10 mL). Em seguida, uma solução de cloreto de *t*-butiladi-metilsilila (3 equiv., 4,5 mmol, 0,6782 g) em diclorometano anidro (5 mL) foi adicionada gota-a-gota, a temperatura ambiente, ao meio reacional. A mistura reacional permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 2 h. Após, adicionou-se solução saturada de NaHCO_3 (5 mL), o produto foi extraído com DCM (3x 5 mL), lavado com solução aquosa de NaCl (3x 5 mL), seco com MgSO_4 , filtrado e os voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica *flash* utilizando Hexano:AcOEt (97:3) como eluentes, fornecendo o produto puro como um óleo translúcido em 63 % de rendimento.



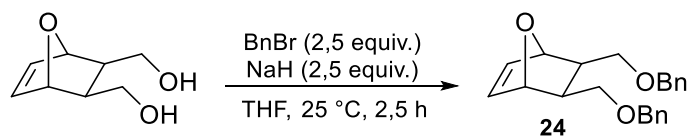
Rendimento: 63 %

Purificação: Hexano:AcOEt (97:3)

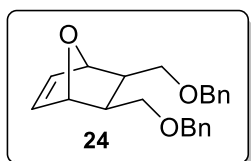
Óleo translúcido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,25 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H); 4,71 (t, $J = 0,9$ Hz, 2H); 3,66 (dd, $J = 9,7$ e $5,7$ Hz, 2H); 3,43 (t, $J = 9,7$ Hz, 2H); 1,70-1,66 (m, 2H); 0,80 (s, 18H); - 0,04 (s, 6H); - 0,03 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 135,5; 80,3; 62,3; 42,4; 25,9; 18,2; - 5,3; - 5,4.



Em um balão de duas bocas, seco e purgado sob argônio, adicionou-se o hidreto de sódio (2,5 equiv., 3,75 mmol) e o THF anidro (6 mL). A suspensão foi levada a 0 °C e o diol **21** (1,5 mmol, 0,2344 g) solubilizado em THF (4 mL), foi adicionado lentamente. A mistura permaneceu sob agitação a 0 °C por 30 minutos e na sequência, brometo de benzila (2,5 equiv., 3,75 mmol) foi adicionado e então a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por mais 2 h. Após, adicionou-se uma solução de NaCl (5 mL) e o produto foi extraído com Et₂O (3x 5 mL), seco com MgSO₄, filtrado e os voláteis removidos sob vácuo. O bruto reacional foi purificado em coluna cromatográfica *flash* utilizando éter de petróleo:AcOEt (1:1) como eluentes, fornecendo o produto puro como um óleo amarelo claro em 15 % de rendimento.

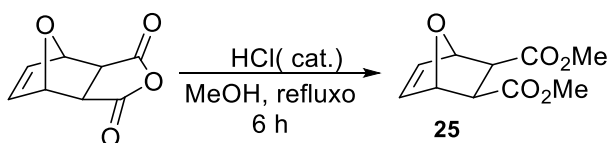


Rendimento: 15 %

Purificação: Éter de petróleo:AcOEt (1:1)

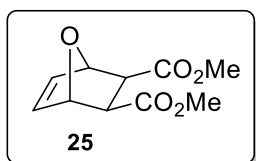
Óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,39-7,26 (m, 4H); 6,34 (s, 2H); 4,87 (s, 2H); 4,59-4,35 (m, 4H); 3,59 (dt, *J* = 11,9, 6,0 Hz, 2H); 3,47-3,29 (m, 2H); 2,02-1,85 (m, 2H).



Em um balão de uma boca adicionou-se o anidrido **19** (1,5 mmol, 250 mg) e metanol (5 mL). Após, foi adicionado quantidades catalíticas de HCl concentrado (5 gotas). A solução foi mantida sob agitação em refluxo à 65 °C por 5 horas. Em seguida, a mistura reacional foi resfriada a 0 °C e o fundo do balão foi friccionado utilizando um bastão de vidro, levando a precipitação de um sólido branco. O precipitado foi filtrado à vácuo utilizando um funil de

Büchner, e finalmente os voláteis foram removidos sob vácuo fornecendo o produto de interesse em 44% de rendimento.

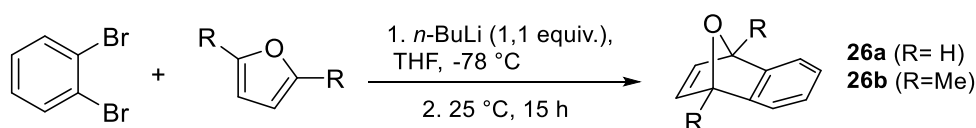


Rendimento: 44 %

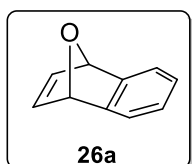
Sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,67-6,36 (m, 2H); 5,37-5,13 (m, 2H); 3,71 (s, 6H); 2,83 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171,9; 136,6; 80,3; 52,2; 46,9.



Em um balão previamente seco e sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução de 1,2-dibromobenzeno (10 mmol) em THF anidro (18 mL) e o furano desejado (R= H ou Me), previamente destilado (5 equiv, 50 mmol). A mistura foi levada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ e *n*-BuLi (1,1 equiv., 11 mmol, 2.5 M em hexano) foi adicionado gota-a-gota. A solução foi mantida sob agitação magnética a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ por 1,5 h. Após, adicionou-se 20 mL de água e a mistura reacional foi deixada sob agitação até que atingisse a temperatura ambiente. Na sequência, éter etílico foi adicionado ao sistema e as fases orgânicas foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter etílico (3 x 20 mL) e as fases orgânicas combinadas foram secas com MgSO_4 , filtrada e os voláteis removidos em rota-evaporador e bomba de alto vácuo. O concentrado foi purificado por cromatografia *flash*, utilizando uma mistura de hexano e acetato de etila como eluentes, fornecendo os produtos desejados em 80 % (R= H) e 70 % (R= Me) de rendimento.



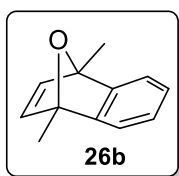
Rendimento: 70 %

Purificação: Hexano:AcOEt (97:3)

Sólido branco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 2H); 7,00 (t, $J = 1,0$ Hz, 2H); 6,95 (dd, $J = 5,1, 3,0$ Hz, 2H); 5,70- 5,69 (m, 2H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 148,9; 142,9; 124,9; 120,2; 82,2.



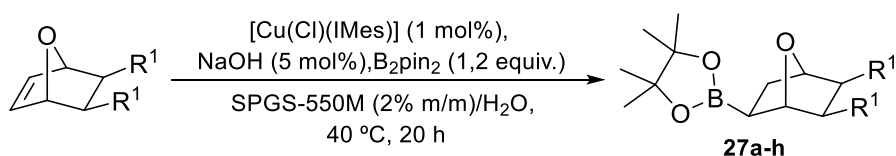
Rendimento: 70 %

Purificação: Hexano:AcOEt (97:3)

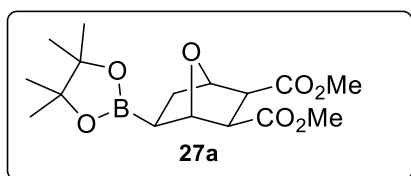
Óleo amarelo claro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14- 7,11 (m, 2H); 6,98- 6,96 (m, 2H); 6,77 (s, 2H); 1,89 (s, 6H).

8.5. Procedimento geral para hidroboração de sistemas bicíclicos



Em um vial de 3 mL foram adicionados o alceno bicíclico (0,3 mmol), B₂pin₂ (1,2 equiv., 0,36 mmol, 0,0914 g), [Cu(Cl)IMes] (1 mol %, 0,003 mmol, 0,0012 g), SPGS-550-M (0,4 mL) e NaOH 1M (5 mol %, 0,015 mmol, 15 μL) sucessivamente. A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa a 40 °C por 20 horas. Após, adicionou-se AcOEt (1,5 mL) e MgSO₄ no vial de reação e a mistura foi diretamente filtrada para um balão de 1 boca (50 mL), o vial contendo o bruto reacional foi lavado com AcOEt (3x 2 mL) e a mistura foi concentrada em pressão reduzida. O bruto reacional, contendo o produto e pinacol residual foi submetido a co-evaporações azeotrópicos com AcOEt:H₂O (1:1, 3 x 6 mL) em rota-evaporador. Após, o produto foi concentrado em bomba de alto vácuo. Para retirar resquícios de PEG oriundos do surfactante, os produtos foram purificados por cromatografia *flash* empregando uma pequena quantidade de sílica.



Rendimento: 54 %

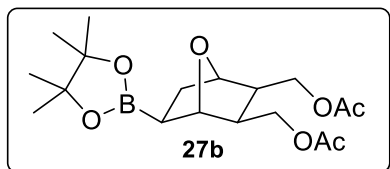
Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 80:20)

Óleo incolor.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,97 (s, 1H); 4,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H); 3,66 (2s, 6H); 3,05 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 2,99 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H); 1,92-1,85 (m, 1H); 1,66 (dd, *J* = 12,0, 9,9 Hz, 1H); 1,27 (s, 1H); 1,23 (s, 13H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 171,6 171,4; 83,7; 80,3; 78,7; 54,2; 52,1; 52,0; 31,6; 24,7; 24,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BO}_7^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 363,1591 ; encontrado: 363,1594.



Rendimento: 36 %

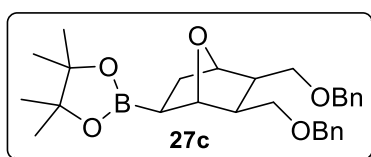
Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 80:20)

Óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,46 (s, 1H); 4,42 (d, $J = 5,00$ Hz, 1H); 4,12-4,05 (m, 2H); 3,99-3,94 (m, 2H); 2,28-2,19 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 2,06 (s, 3H); 1,82 (dt, $J = 11,2, 5,4$ Hz, 1H); 1,71-1,65 (m, 1H); 1,25 (s, 13H)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 170,9; 170,8; 83,5; 80,5; 79,2; 63,1; 63,0; 62,9; 47,1; 45,0; 32,0; 24,7; 24,7; 21,0; 21,0.

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BO}_7^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 391,1907; encontrado: 391,1904.



Rendimento: 22 %

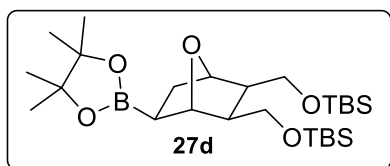
Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 70:30)

Óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36- 7,26 (m, 10H); 4,51- 4,39 (m, 6H); 3,48- 3,44 (m, 1H); 3,40-3,28 (m, 3H); 2,25-2,15 (m, 2H); 1,77 (dt, $J = 11,1, 5,4$ Hz, 1H); 1,67 (dd, $J = 11,6, 9,9$ Hz, 1H); 1,24-1,20 (m, 13H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 138,3; 128,4; 128,3; 127,8; 127,7; 127,6; 127,5; 83,3; 80,8; 79,6; 73,2; 73,2; 69,1; 69,0; 48,2; 46,1; 32,1; 29,7; 24,7; 24,7.

EMAR calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{BO}_5^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 487,2637; encontrado: 487,2634.



Rendimento: 74 %

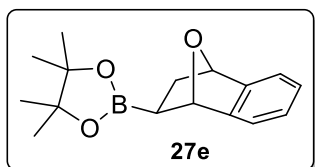
Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 70:30)

Óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,45 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 4,39 (s, 1H); 3,67 (dd, $J = 9,7, 5,3$ Hz, 1H); 3,56-3,49 (m, 2H); 3,44 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H); 2,07-1,97 (m, 2H); 1,80-1,73 (m, 1H); 1,63 (dd, $J = 11,4, 10$ Hz, 1H); 1,22 (s, 13H); 0,87 (s, 18H); 0,04-0,01 (m, 12H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 83,2; 80,5; 79,3; 61,8; 61,4; 50,9; 48,7; 32,1; 25,9; 25,9; 24,7; 24,6; 18,2; 18,2; -5,3; -5,4; -5,4.

EMAR calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{53}\text{BO}_5\text{Si}_2^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 535,3428; encontrado: 535,3428.



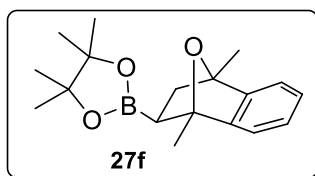
Rendimento: 71 %

Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 70:30)

Óleo incolor.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7,25-7,20 (m, 2H); 7,15-7,10 (m, 2H); 5,45 (s, 1H); 5,42 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H); 2,16 (dt, $J = 11,2, 5,0$ Hz, 1H); 1,51 (dd, $J = 11,2, 9,6$ Hz, 1H); 1,29 (s, 12H); 1,08 (dd, $J = 9,5$ e 5,0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147,0; 145,0; 126,3; 126,1; 118,8; 118,1; 83,6; 80,5; 79,2; 29,5; 24,8; 24,7.

EMAR calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 295,1484; encontrado: 295,1483.



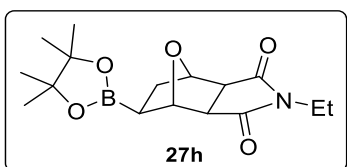
Rendimento: 71 %

Purificação: Hexano:AcOEt (90:10 e 70:30)

Sólido branco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,17- 7,12 (m, 3H); 7,11-7,07 (m, 1H); 2,01 (dd, $J = 11,2, 5,2$ Hz, 1H); 1,86 (s, 3H); 1,85 (s, 3H); 1,62 (dd, $J = 11,2, 9,2$ Hz, 1H); 1,29 (s, 12H); 1,20 (dd, $J = 9,2, 5,2$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 150,8; 147,7; 126,3; 125,9; 117,4; 116,4; 85,9; 84,7; 83,4; 38,9; 25,0; 24,8; 17,6; 17,1.

EMAR calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BO}_3^+$: $[\text{M} + \text{Na}]^+$: 323,1798; encontrado: 323,1796.



Rendimento: 90 % (após co-evaporação azeotrópica)

Sólido branco.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,97 (s, 1H); 4,88 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H); 3,67-3,63 (m, 2H); 2,89 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H); 1,95-1,89 (m, 1H); 1,77 (dd, $J = 12,1, 10,0$ Hz, 1H); 1,31 (dd, $J = 9,9, 5,7$ Hz, 1H); 1,27 (s, 12H); 1,12 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

8. Referências

1. Para artigos de revisão sobre isatinas, ver: (a) Singh, G. S.; Desta, Z. Y. Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 6104. (b) Silva, B. V. Isatin, a Versatile Molecule: Studies in Brazil. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 707. (c) Sumpter, W. C. The Chemistry of Isatin. *Chem. Rev.* **1944**, *34*, 393. (d) da Silva, J. F. M.; Garden, S. J.; Pinto, A. C. The Chemistry of Isatins: a Review from 1975 to 1999. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *3*, 273.
2. (a) Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. Preparation and Synthetic Applications of 2-Halotryptamines: Synthesis of Elacomine and Isoelacomine. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 711. (b) Jnaneshwara, G. K.; Bedekar, A. V.; Deshpande, V. H. Microwave Assisted Preparation of Isatins and Synthesis of (±)-Convolutamydine-A. *Synthetic Commun.* **1999**, *29*, 3627. (c) Kamano, Y.; Zhang, H-P.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Pettit, G. R. Convolutamydine A, A novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozoan *Amathia Convoluta*. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2783. (d) Zhang, H-P.; Kamano, Y.; Ichihara, Y.; Kizu, H.; Komiyama, K.; Itokawa, H.; Pettit, G. R. Isolation and Structure of Convolutamydines A ~ D from Marine Bryozoan *Amathia Convoluta*. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5523.
3. Solomon, V. R.; Hu, C.; Lee, H. Hybrid pharmacophore design and synthesis of isatin–benzothiazole analogs for their anti-breast cancer activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 7585.
4. (a) Wouters, A. D.; Trossini, G. H. G.; Stefani, H. A.; Lüdtke, D. S. Enantioselective arylations catalyzed by carbohydrate-based chiral amino alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2351. (b) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lüdtke, D. S.; Correia, C. R. D. Chiral Triphenylprolinol Ligands for the Efficient Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3696. (c) Wouters, A. D.; Lüdtke, D. S. Diastereoselective Addition of Aryl-Zinc Reagents to Sugar Aldehydes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3962. (d) Wouters, A. D.; Bessa, A. B.; Sachini, M.; Wessjohann, L. A.; Lüdtke, D. S. Boron-zinc exchange in the diastereoselective arylation of sugar-based aldehydes: stereoselective synthesis of (+)-7-epi-goniofufurone

- and analogues. *Synthesis* **2013**, *45*, 2222. (e) Martins, B. S.; Lüdtkke, D. S. Boron/zinc exchange reaction in the diastereoselective arylation of N-protected L-prolinal. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5364. (f) Carlos, A. M. M.; Contreira, M. E.; Martins, B. S.; Immich, M. F.; Moro, A. V.; Lüdtkke, D. S. Catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes using a B/Zn exchange reaction. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 1202. (g) Martins, B. S.; Moro, A. V.; Lüdtkke, D. S. Stereoselective arylation of amino aldehydes: Overriding natural substrate control through chelation. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3334. (h) Baldassari, L. L.; De La Torre, A.; Li, J.; Lüdtkke, D. S.; Maulide, N. Ynamide Preactivation Allows a Regio- and Stereoselective Synthesis of α,β -Disubstituted Enamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15723.
5. da Costa, J. S.; Braun, R. K.; Horn, P. A.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. Copper-catalyzed hydroboration of propargyl-functionalized alkynes in water. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 59935.
6. Horn, P. A.; Braun, R. K.; Isoppo, V. G.; da Costa, J. S.; Lüdtkke, D. S.; Moro, A. V. Combining Copper-Catalyzed Hydroboration with Palladium-Catalyzed Suzuki Coupling for the One-pot Synthesis of Arylallylamines under Micellar Conditions. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2322.
7. Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. "Nok": A Phytosterol-Based Amphiphile Enabling Transition-Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888.
8. Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz, M.; Knochel, P. New Applications of Polyfunctional Organometallic Compounds in Organic Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414.
9. (a) Knochel, P.; Singer, R. D. Preparation and Reactions of Polyfunctional Organozinc Reagents in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. An ab initio Molecular Orbital Study on Amino Alcohol-Promoted Reaction of Dialkylzincs and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (c) Pu, L.; Yu, H. Catalytic Asymmetric Organozinc Additions to Carbonyl Compounds. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
10. (a) Bolm, C.; Rudolph, J. Catalyzed Asymmetric Aryl Transfer Reactions to Aldehydes with Boronic Acids as Aryl Source. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850.; (b) Jimeno, C.; Sayalero, S.; Fjermestad, T.; Colet, G.; Maseras, F.;

- Pericàs, M. A. Practical Implications of Boron-to-Zinc Transmetalation for the Catalytic Asymmetric Arylation of Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1098. (c) Paixão, M. W.; Braga, A. L.; Lüdtke, D. S. Catalytic Enantioselective Arylations: Boron to Zinc Exchange as a Powerful Tool for the Generation of Transferable Aryl Groups. *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, *19*, 813.
11. Rudolph, J.; Rasmussen, T.; Bolm, C.; Norrby, P-O. Phenyl versus ethyl transfer in the addition of organozinc reagents to aldehydes: A theoretical study. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3002.
12. (a) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Paixão, M. W. Catalytic enantioselective arylation of aldehydes: boronic acids as a suitable source of transferable aryl groups. *Chem. Commun.* **2005**, 2512. (b) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. Effect of Ligand Structure on the Zinc-Catalyzed Henry Reaction. Asymmetric Syntheses of (-)-Denopamine and (-)-Arbutamine. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621. (c) Cimarelli, C; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E.. Solvent-free asymmetric aminoalkylation of electron-rich aromatic compounds: stereoselective synthesis of aminoalkylnaphthols by crystallization-induced asymmetric transformation. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759. (d) Braga, A. L.; Paixão, M. W.; Westermann, B.; Schneider, P. H.; Wessjohann, L. A. Aziridine-modified amino alcohols as efficient modular catalysts for highly enantioselective alkenylzinc additions to aldehydes. *Synlett* **2007**, 917. (e) Trost, B. M.; Ngai, M-Y.; Dong, G. Ligand-accelerated enantioselective propargylation of aldehydes via allenylzinc reagents. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1900. (f) Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Multicenter strategy for the development of catalytic enantioselective nucleophilic alkylation of ketones: Me₂Zn addition to α-ketoesters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489.
13. (a) Kondoh, A.; Takei, A.; Terada, M. Novel Methodology for the Efficient Synthesis of 3-Aryloxindoles: [1,2]-Phospha-Brook Rearrangement-Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Sequence. *Synlett* **2016**, *27*, 1848. (b) Aikawa, k.; Mimura, S.; Numata, Y.; Mikami, K. Palladium-Catalyzed Enantioselective Ene and Aldol Reactions with Isatins, Keto Esters, and Diketones: Reliable Approach to Chiral Tertiary Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 62. (c) Kamal, A.; Babu, K. S.; Chandrasekhar, C.; Nagaraju, B.; Sastry, K. N. V.; Kumar, C. G.

Catalyst-free, one pot and three-component synthesis of 4'-phenyl-1'H-spiro[indoline-3,2'-quinazolin]-2-ones and 2,4-diphenyl-1,2-dihydroquinazolines. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6373.

14. Hu, J-X.; Wu, H.; Li, C-Y.; Sheng, W-J.; Jia, Y-X.; Gao, J-R. Nickel-Catalyzed Intramolecular Nucleophilic Addition of Aryl or Vinyl Chlorides to α -Ketoamides Through C-Cl Bond Activation. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5234.

15. Liu, Y.; Zhou, Y.; Wang, H.; Qu, J. FeCl₂-catalyzed hydroboration of aryl alkenes with bis(pinacolato)diboron. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 73705.

16. Suzuki, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.

17. Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.

18. Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. A new Technique for the conversion of olefins into organoboranes and related alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5694.

19. Kürti, S.; Szakó, B. Strategic applications of named reactions in organic synthesis, 1nd ed.; Elsevier, **2005**.

20. Stavber, G.; Casar, Z. Cu^{II} and Cu⁰ Catalyzed Mono Borylation of Unsaturated Hydrocarbons with B₂pin₂: Entering into the Water. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2162.

21. Carroll, A-M.; O'Sullivan, T. P.; Guiry, P. J. The Development of Enantioselective Rhodium-Catalysed Hydroboration of Olefins. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 609.

22. (a) Lee, Y.; Hoveyda, A. H. Efficient boron-copper additions to aryl-substituted alkenes promoted by NHC-based catalysts. Enantioselective Cu-catalyzed hydroboration reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3160.; (b) Lee, Y.; Jang, H.; Hoveyda, A. H. Vicinal Diboronates in High Enantiomeric Purity through Tandem Site-Selective NHC-Cu-Catalyzed Boron-Copper Additions to Terminal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18234.; (c) Jang, H.; Zhugralin, A. R.; Lee, Y. Hoveyda, A. H. Highly selective methods for synthesis of internal (α -)vinylboronates through efficient NHC-Cu-catalyzed hydroboration of terminal alkynes. Utility in chemical synthesis and mechanistic

basis for selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7859.; (d) Jung, B.; Hoveyda, A. H. Site- and Enantioselective Formation of Allene-Bearing Tertiary or Quaternary Carbon Stereogenic Centers through NHC-Cu-Catalyzed Allylic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1490.; (e) Park, J. K.; Ondrusek, B. A.; McQuade, D. T. Regioselective Catalytic Hydroboration of Propargylic Species Using Cu(I)-NHC Complexes. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4790.; (f) Kerchner, H.; Montgomery, J. A. Synthesis of Secondary and Tertiary Alkylboranes via Formal Hydroboration of Terminal and 1,1-Disubstituted Alkenes. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5760.

23. (a) La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A. Recent advances in catalysis in micellar media. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644.; (b) Lipshutz, B. H.; Gallou, F.; Handa, S. Evolution of Solvents in Organic Chemistry. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 5838.

24. (a) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heck Couplings at Room Temperature in Nanometer Aqueous Micelles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1329.; (b) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. Room-Temperature Suzuki-Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333.; (c) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Sonogashira Couplings of Aryl Bromides: Room Temperature, Water Only, No Copper. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3793.; (d) Lipshutz, B. H.; Aguinaldo, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. Olefin Cross-Metathesis Reactions at Room Temperature Using the Nonionic Amphiphile "PTS": Just Add Water. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1325.; (e) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Aguinaldo, G. T. Ring-closing metathesis at room temperature within nanometer micelles using water as the only solvent. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 953.

25. (a) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transition-metal-catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature. *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 59.; (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. "Designer"-surfactant-enabled cross-couplings in water at room temperature. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3.

26. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379.

27. Chen, L.; Wu, Z.; Peng, L.; Wang, Q.; Xu, X.; Wang, L. A new cyclization /decarboxylation reaction of isatins with acyl chlorides for the facile synthesis of 3-alkenyl-oxindoles. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32*, 844.
28. Lian, Z.; Wei, Y.; Shi, M. Phosphorus-containing Lewis base catalyzed highly regioselective cyclization of isatin derived electron-deficient alkenes with but-3-yn-2-one. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2401.
29. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E Factor? *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660.
30. Vachhani, D. D.; Butani, H. H.; Sharma, N.; Bhoya, U. C.; Shah, A. K.; Van der Eycken, E. V. Domino Heck/borylation sequence towards indolinone-3-methyl boronic esters: trapping of the σ -alkylpalladium intermediate with boron. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14862.
31. Kumar, N.; Das, M. K.; Ghosh, S.; Bisai, A. Development of catalytic deacylative alkylations (DaA) of 3-acyl-2-oxindoles: total synthesis of mesochimonanthine and related alkaloids. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2170.
32. (a) Pathipati, S. R.; Eriksson, L.; Selander, N. Stereoselective synthesis of bicyclo[3.n.1]alkenone frameworks by Lewis acid-catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11353. (b) Kallepu, S.; Gollapelli, K. K.; Nanubolu, J. B.; Chegondi, R. Synthesis of highly strained bicyclic[3.n.1]alkenes by a metal-catalyzed Conia-ene reaction. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16840. (c) Alanine, T. A.; Galloway, W. R. J. D.; Bartlett, S.; Ciardiello, J. J.; McGuire, T. M.; Spring, D. S. Concise synthesis of rare pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-ones and related nitrogen-rich bicyclic scaffolds with a ring-junction nitrogen. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 1031. (d) Vidali, V. P.; Mitsopoulou, K. P.; Dakanali, M.; Demadis, K. D.; Odysseos, A. D.; Christou, Y. A.; Couladouros, E. A.; An Unusual Michael-Induced Skeletal Rearrangement of a Bicyclo[3.3.1]nonane Framework of Phloroglucinols to a Novel Bioactive Bicyclo[3.3.0]octane. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5404. (e) Green, J. C.; Pettus, T. R. R. An Oxidative Dearomatization-Induced [5 + 2] Cascade Enabling the Syntheses of α -Cedrene, α -Pipitzol, and sec-Cedrenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1603.
33. Ondrusek, B. A.; Opalka, S. M.; Hietsoi, O.; Shatruck, M.; McQuade, D. T. Structure and reactivity of a copper(I)-fused N-heterocyclic carbene complex: reactivity toward styrenic and strained alkenes. *Synlett* **2013**, 1211.

34. Parra, A.; López, A.; Díaz-Tendero, S.; Amenós, L.; Ruano, J. L. G.; Tortosa, M. Insight into the copper-catalyzed borylation of strained alkenes. *Synlett* **2015**, *26*, 494.
35. Lee, H.; Lee, B. Y.; Yun, J. Copper(I)-Taniaphos Catalyzed Enantiodivergent Hydroboration of Bicyclic Alkenes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 764.
36. Lepronier, A.; Achard, T.; Giordano, L.; Tenaglia, A.; Buono, G.; Clavier, H. Palladium-Catalyzed [2+1] Cycloadditions Affording Vinylidenecyclopropanes as Precursors of 7-Membered Carbocycles. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 631.
37. Gandeepan, P.; Rajamalli, P.; Cheng, C-H. Diastereoselective [3+2] Annulation of Aromatic/Vinylic Amides with Bicyclic Alkenes through Cobalt-Catalyzed C-H Activation and Intramolecular Nucleophilic Addition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4308.
38. Kumamoto, K.; Fukada, I; Kotsuki, H. Diels-Alder Reaction of Thiophene: Dramatic Effects of High-Pressure/Solvent-Free Conditions. *Angew. Chem. Int. ed.* **2004**, *43*, 2015.
39. Solomons, T. W. G.; Fryhle, C. B. *Química Orgânica* vol. 2, 10^a ed. **2012**.
40. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry* 1st ed. **2001**.
41. Jursic, B. S. Suitability of furan, pyrrole, and thiophene as diene for Diels-Alder reactions viewed through their stability and reaction barrier for reactions with acetylene, ethylene, and cyclopropene. An AM1 and B3LYP hybrid density functional theory study. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1998**, *454*, 105.
42. Perrin, D.; Armarengo, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, New York, **1996**.
43. (a) Hintermann, L. Expedient syntheses of the N-heterocyclic carbene precursor imidazolium salts IPr·HCl, IMes·HCl and IXy·HCl. *Beilstein J. Org. Chem.* **2007**, *3*, 22. (b) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R. Imidazolylienes, Imidazolinylienes and Imidazolidines. *Tetrahed.* **1999**, *55*, 14523. (c) Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M. Z.; Cazin, C. S. J. Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4489.

ANEXO:
Espectros seleccionados.

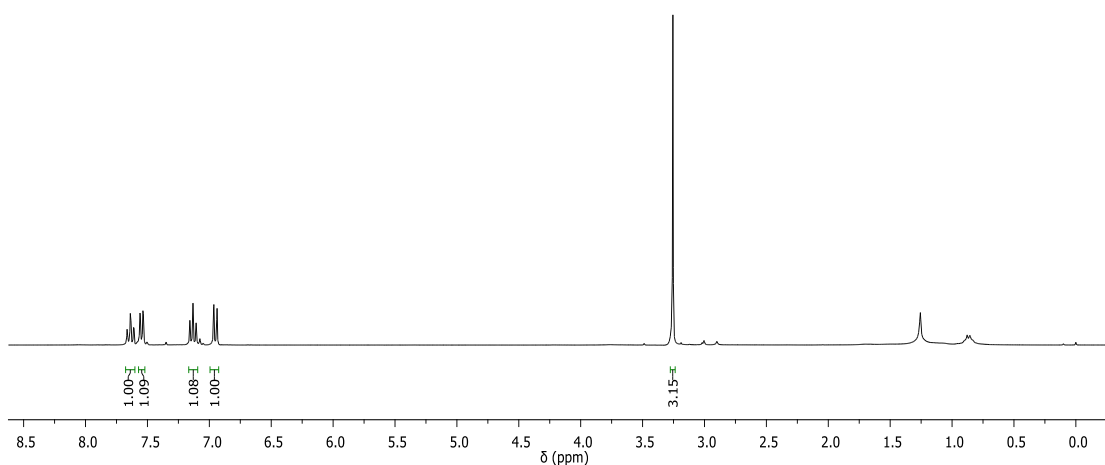
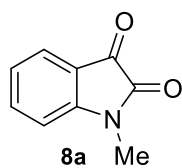


Figura 20. Espectro de RMN ¹H do composto **8a** a 300 MHz em CDCl₃.

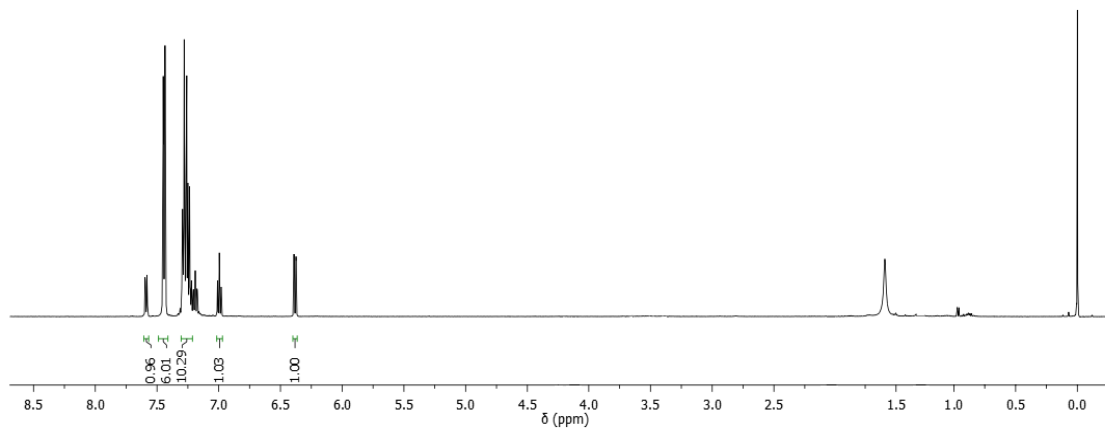
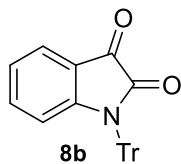


Figura 21. Espectro de RMN ¹H do composto **8b** a 500 MHz em CDCl₃.

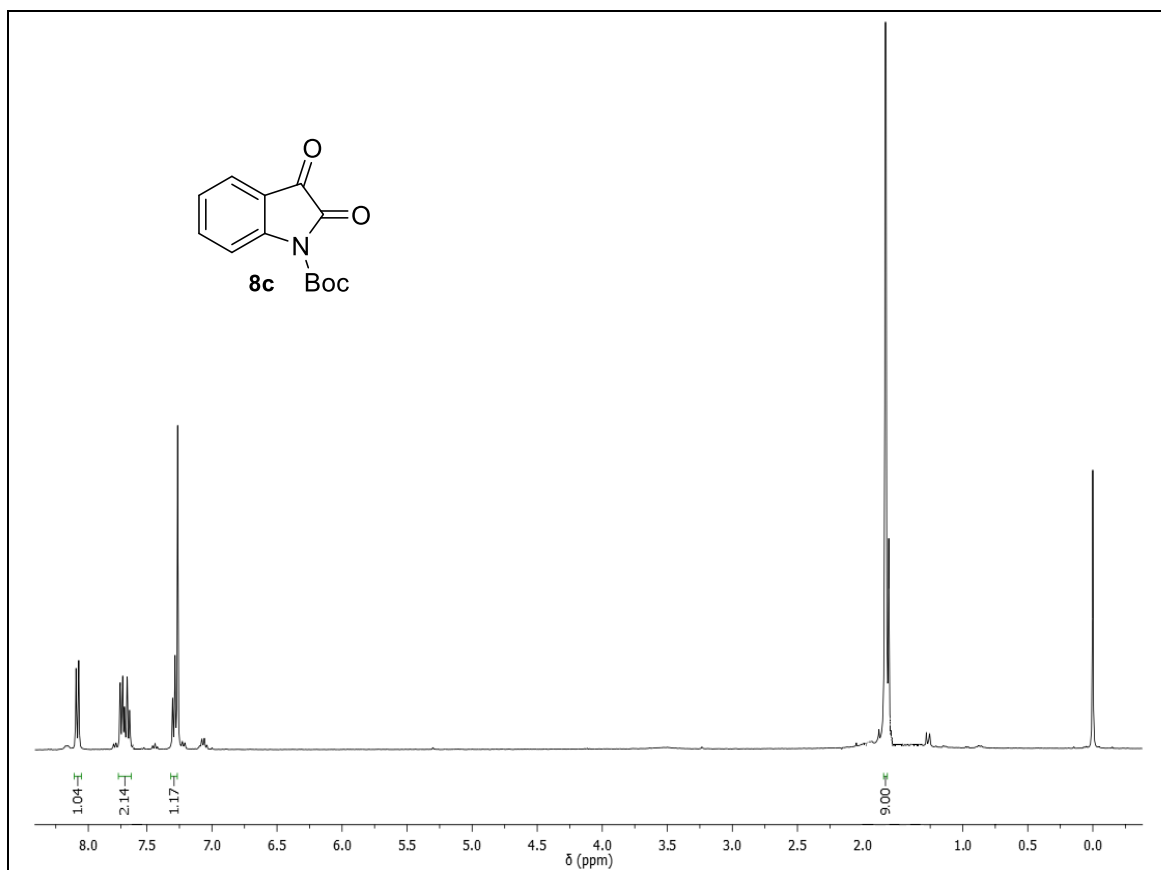


Figura 22. Espectro de RMN ^1H do composto **8c** a 400 MHz em CDCl_3 .

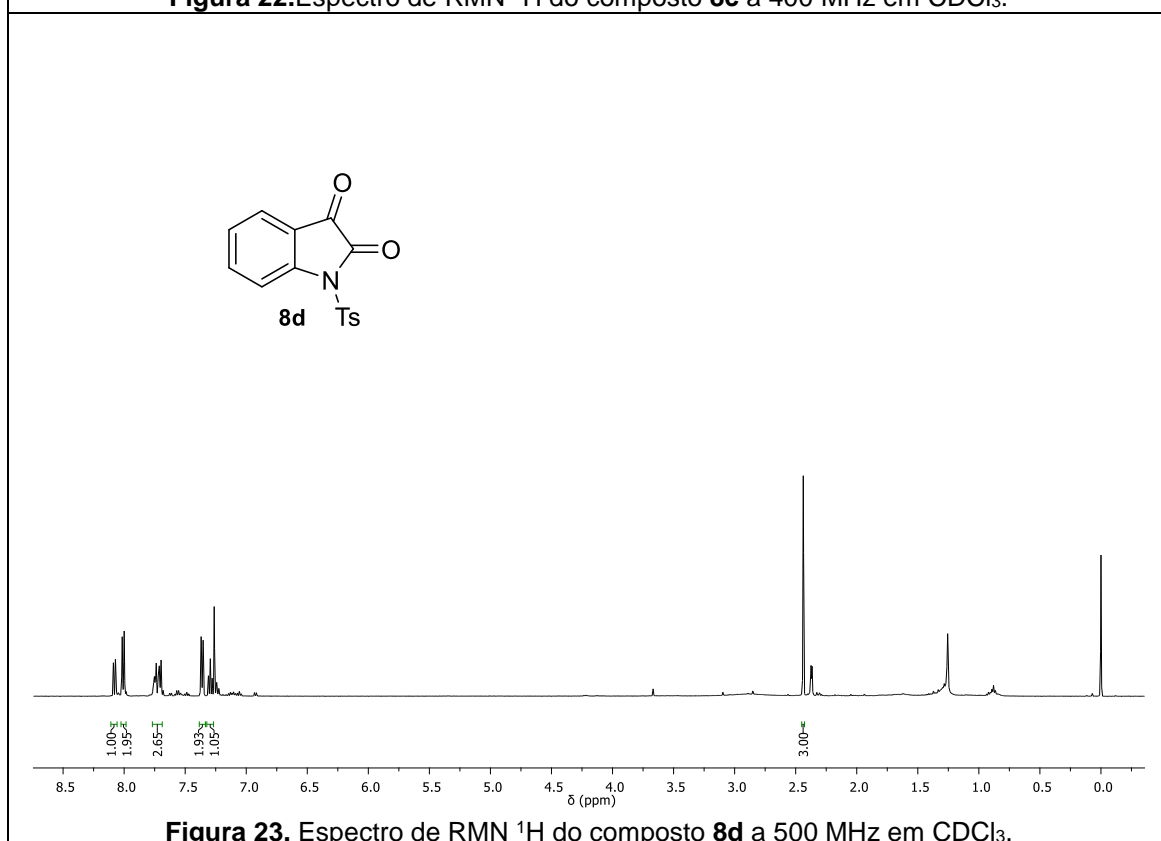


Figura 23. Espectro de RMN ^1H do composto **8d** a 500 MHz em CDCl_3 .

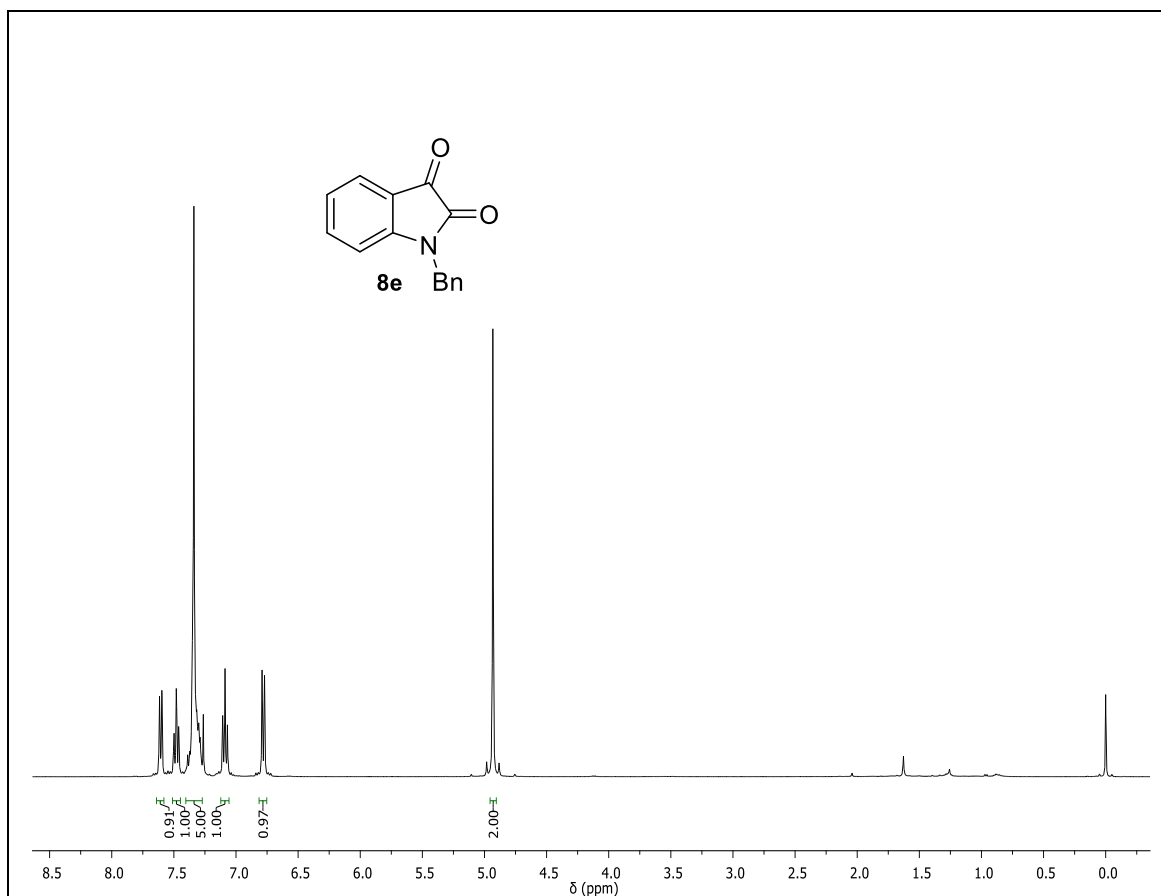


Figura 24. Espectro de RMN ¹H do composto **8e** a 400 MHz em CDCl₃.

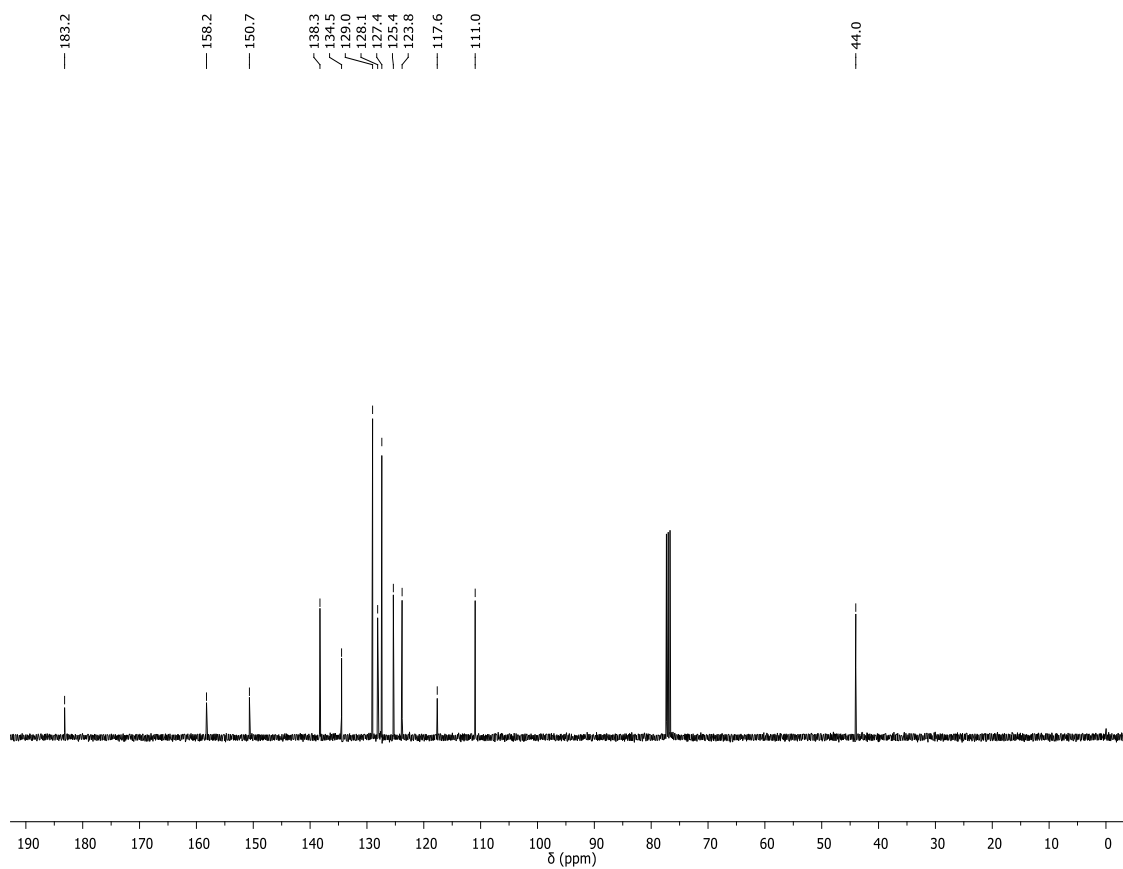


Figura 25. Espectro de RMN ¹³C do composto **8e** a 100 MHz em CDCl₃.

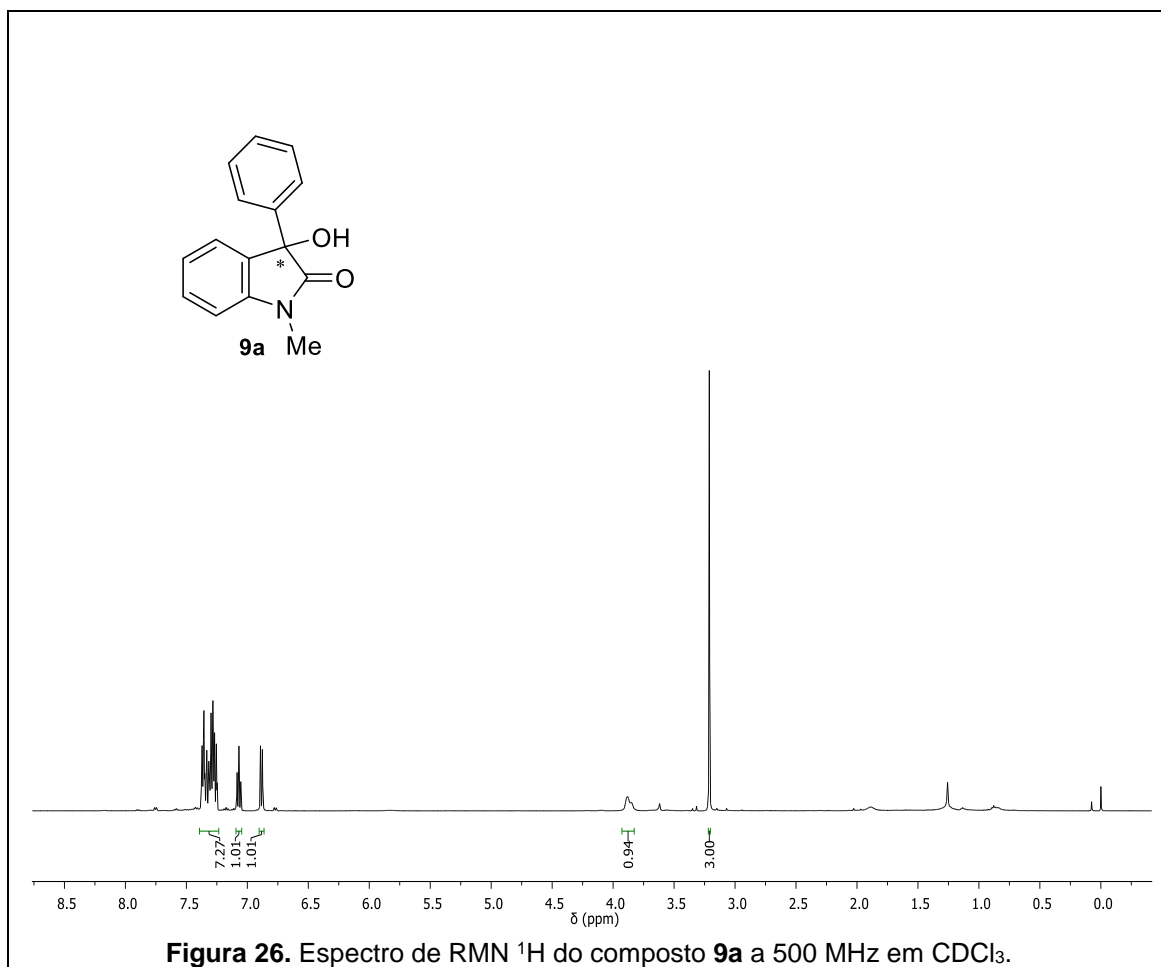


Figura 26. Espectro de RMN ^1H do composto **9a** a 500 MHz em CDCl_3 .

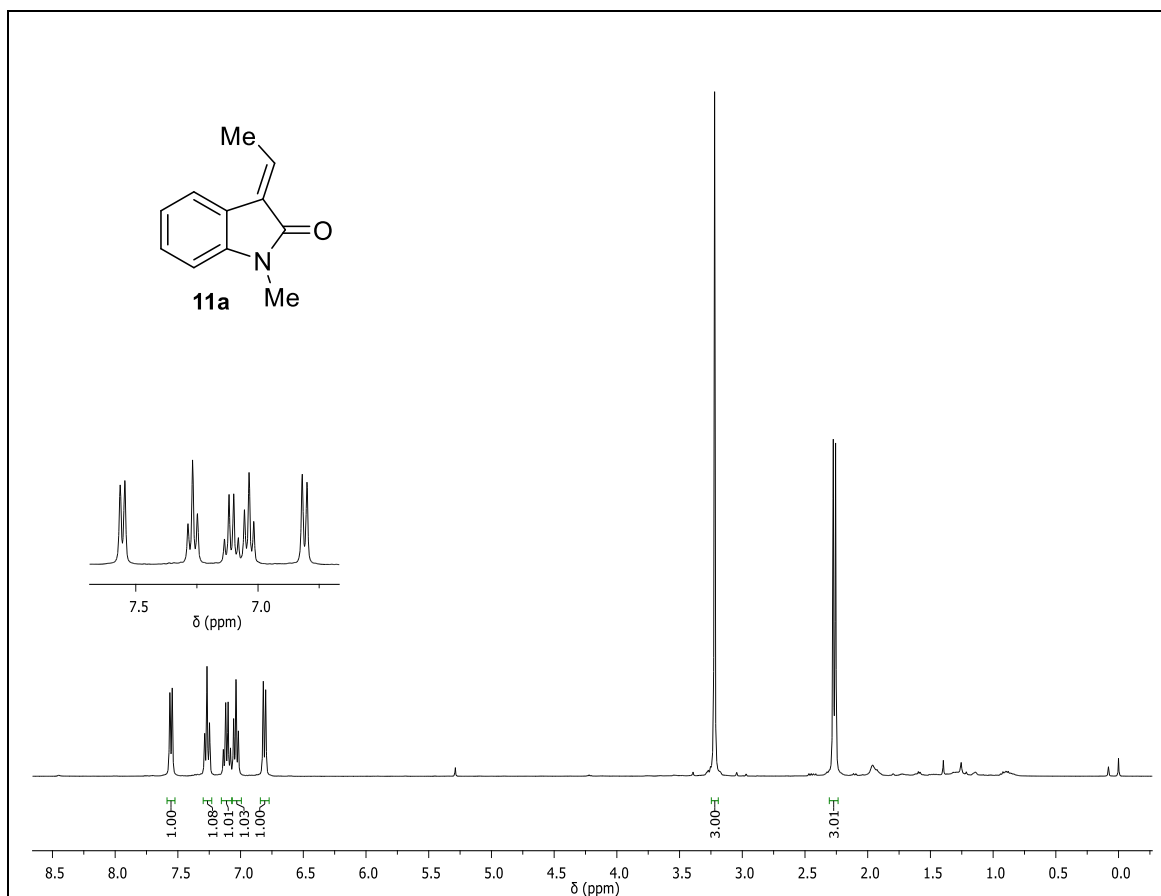


Figura 27. Espectro de RMN ¹H do composto **11a** a 400 MHz em CDCl₃.

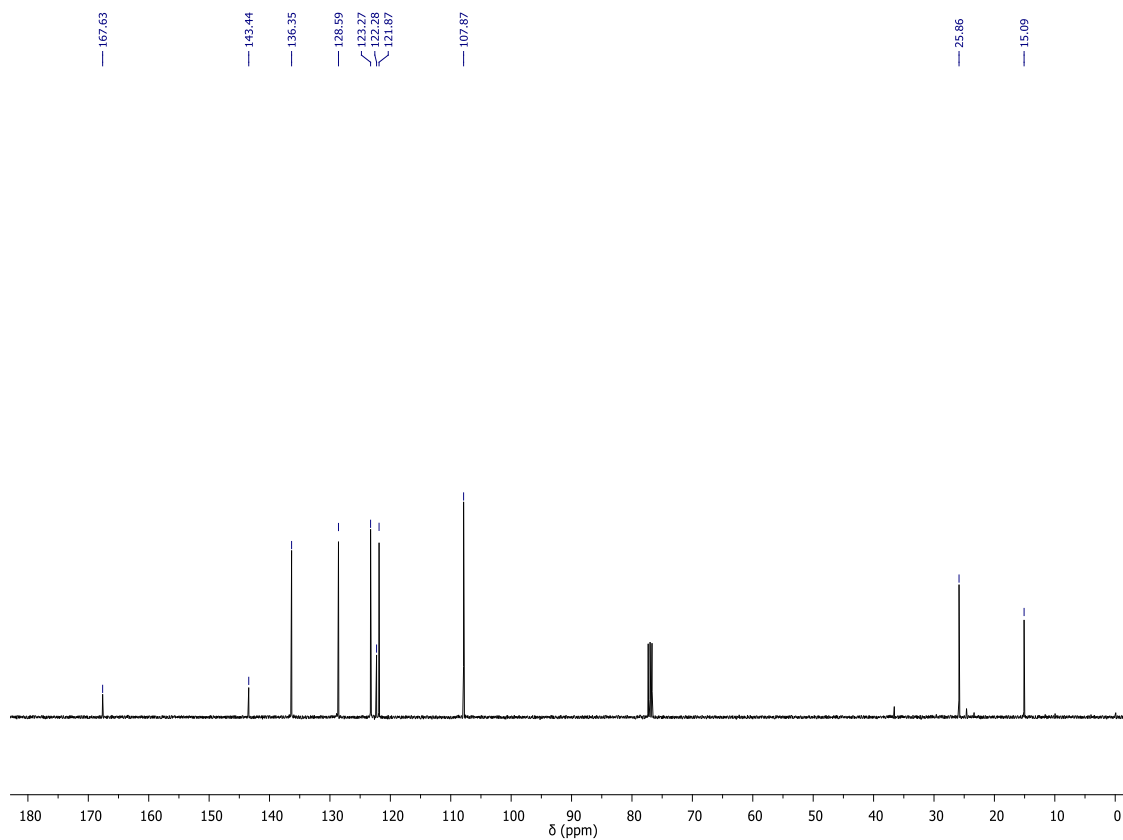


Figura 28. Espectro de RMN ¹³C do composto **11a** a 100 MHz em CDCl₃.

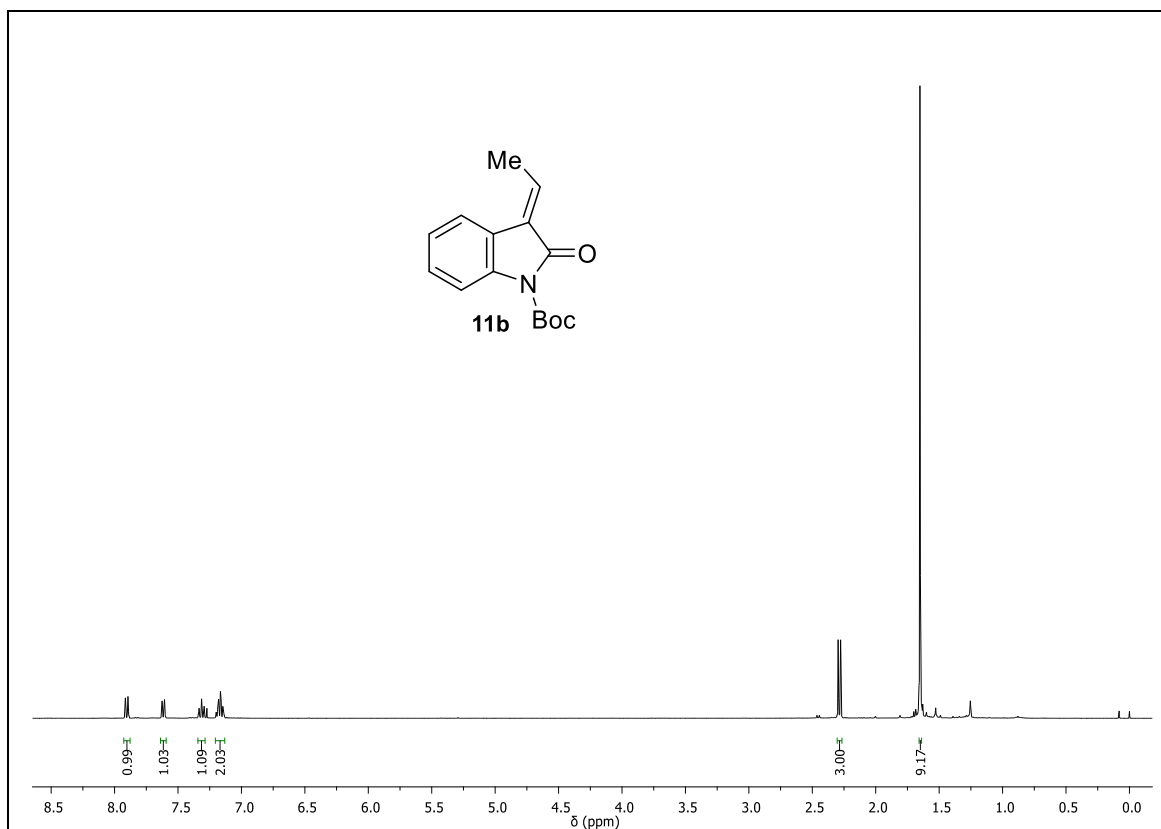


Figura 29. Espectro de RMN ¹H do composto **11b** a 400 MHz em CDCl₃.

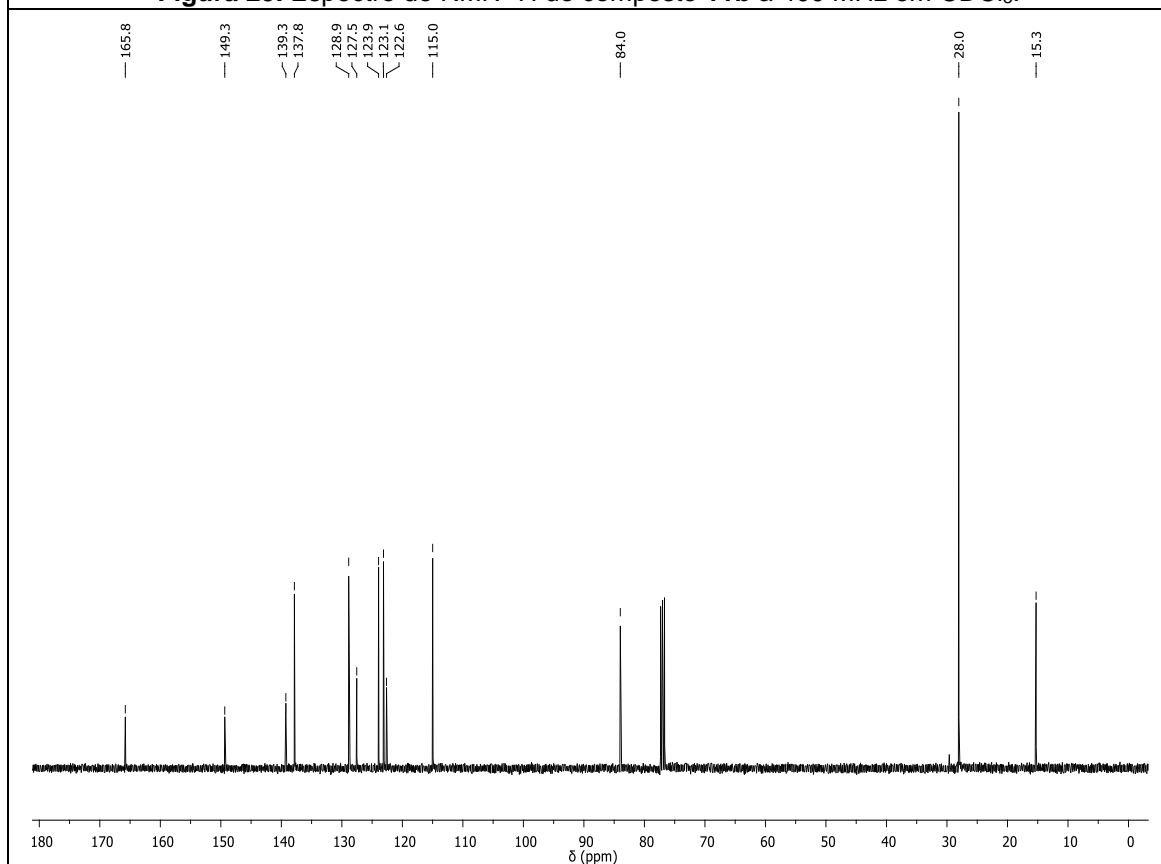


Figura 30. Espectro de RMN ¹³C do composto **11b** a 100 MHz em CDCl₃.

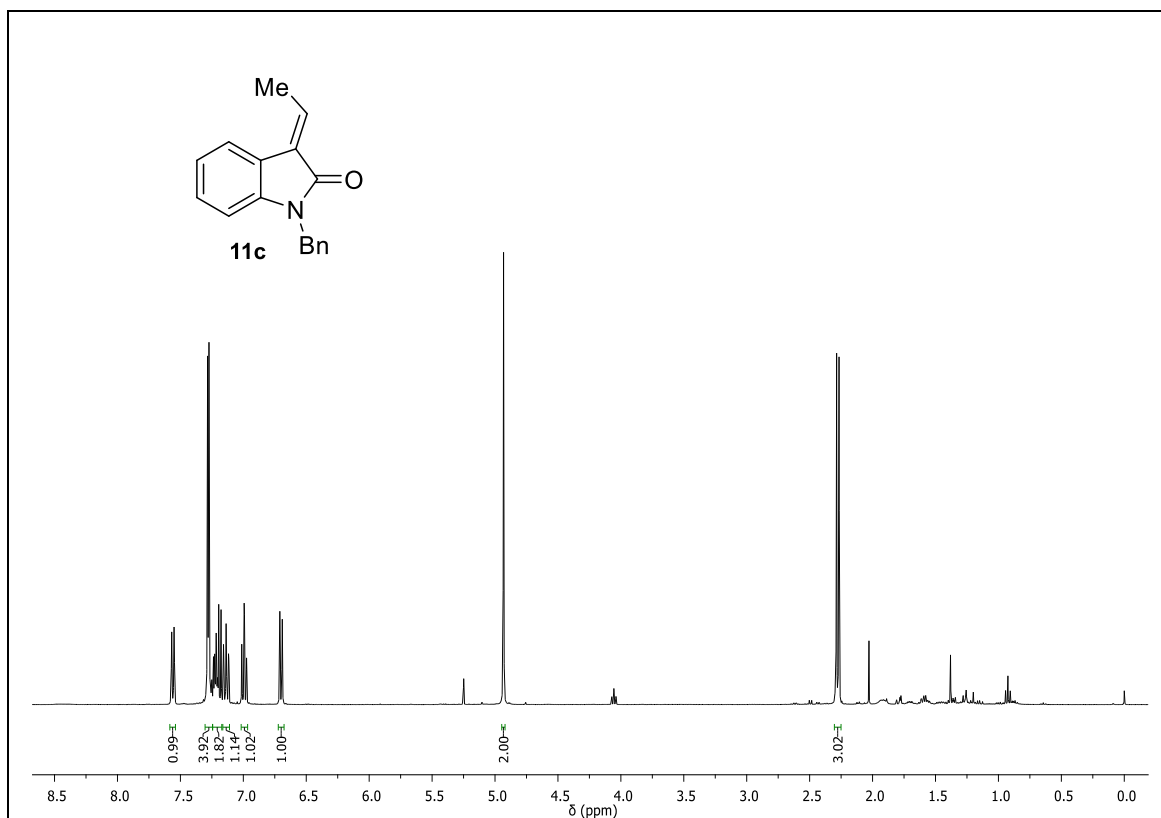


Figura 31. Espectro de RMN ¹H do composto 11c a 400 MHz em CDCl₃.

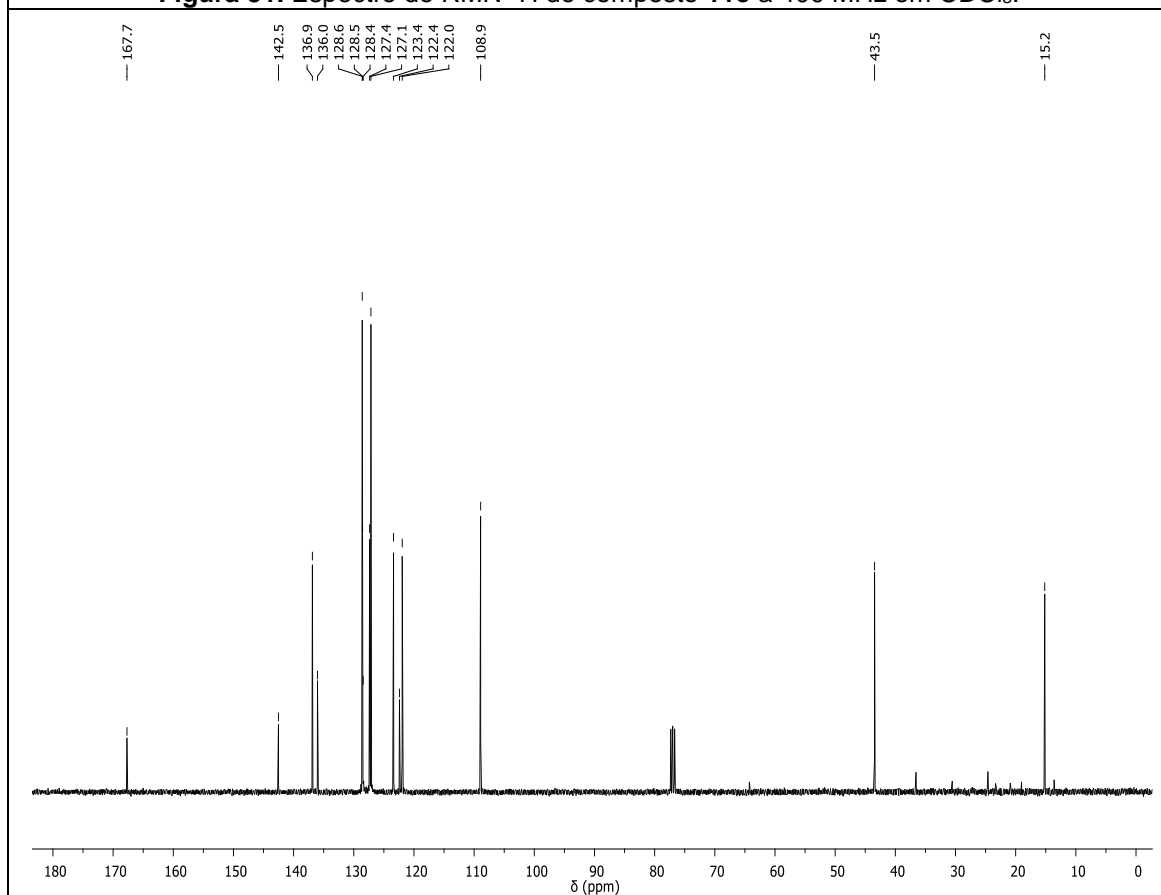
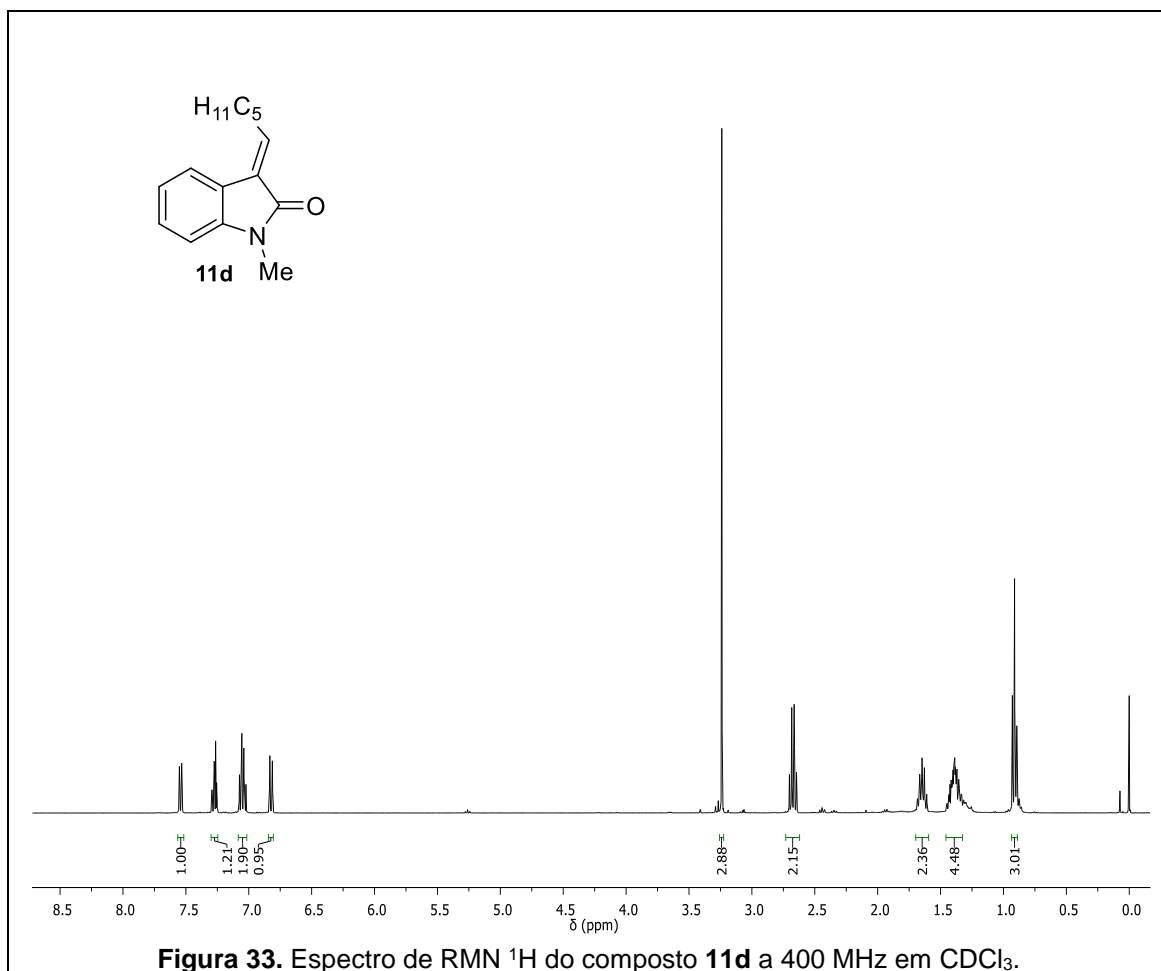


Figura 32. Espectro de RMN ¹³C do composto 11c a 100 MHz em CDCl₃.



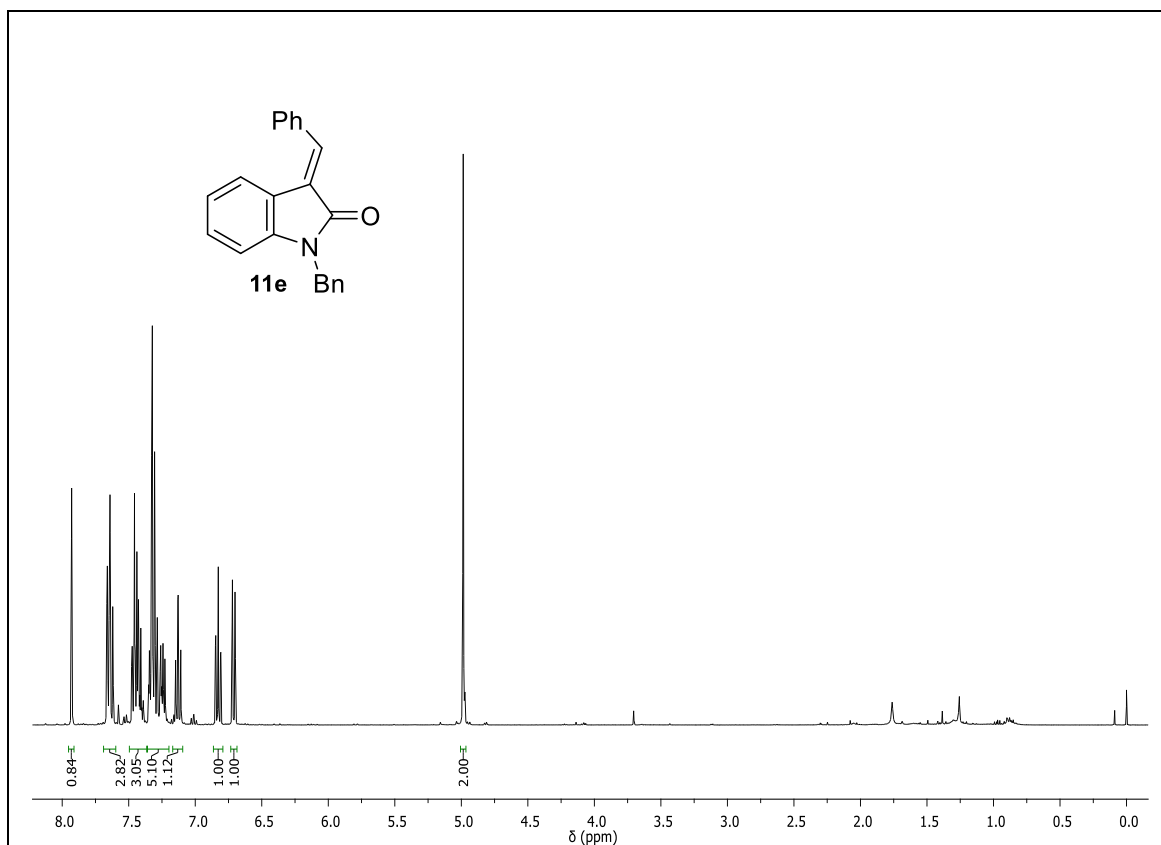


Figura 34. Espectro de RMN ¹H do composto **11e** a 400 MHz em CDCl₃.

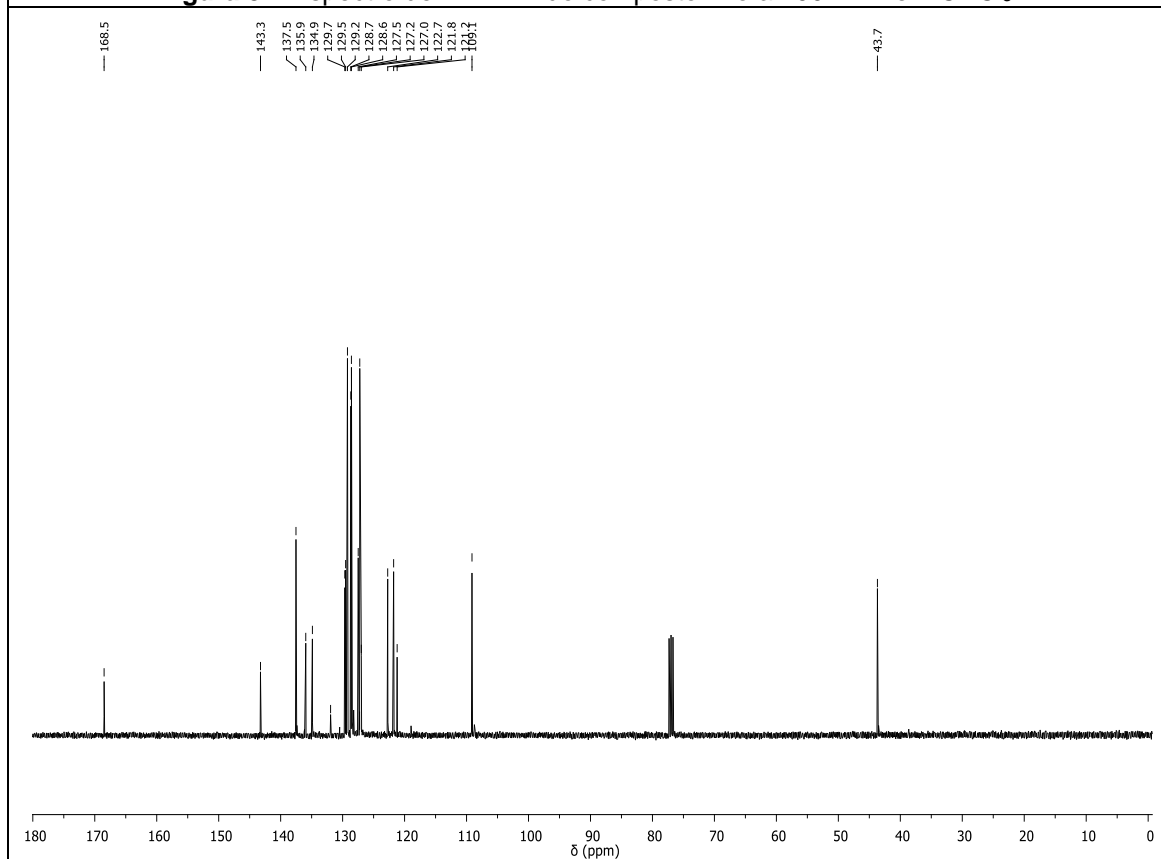


Figura 35. Espectro de RMN ¹³C do composto **11e** a 100 MHz em CDCl₃.

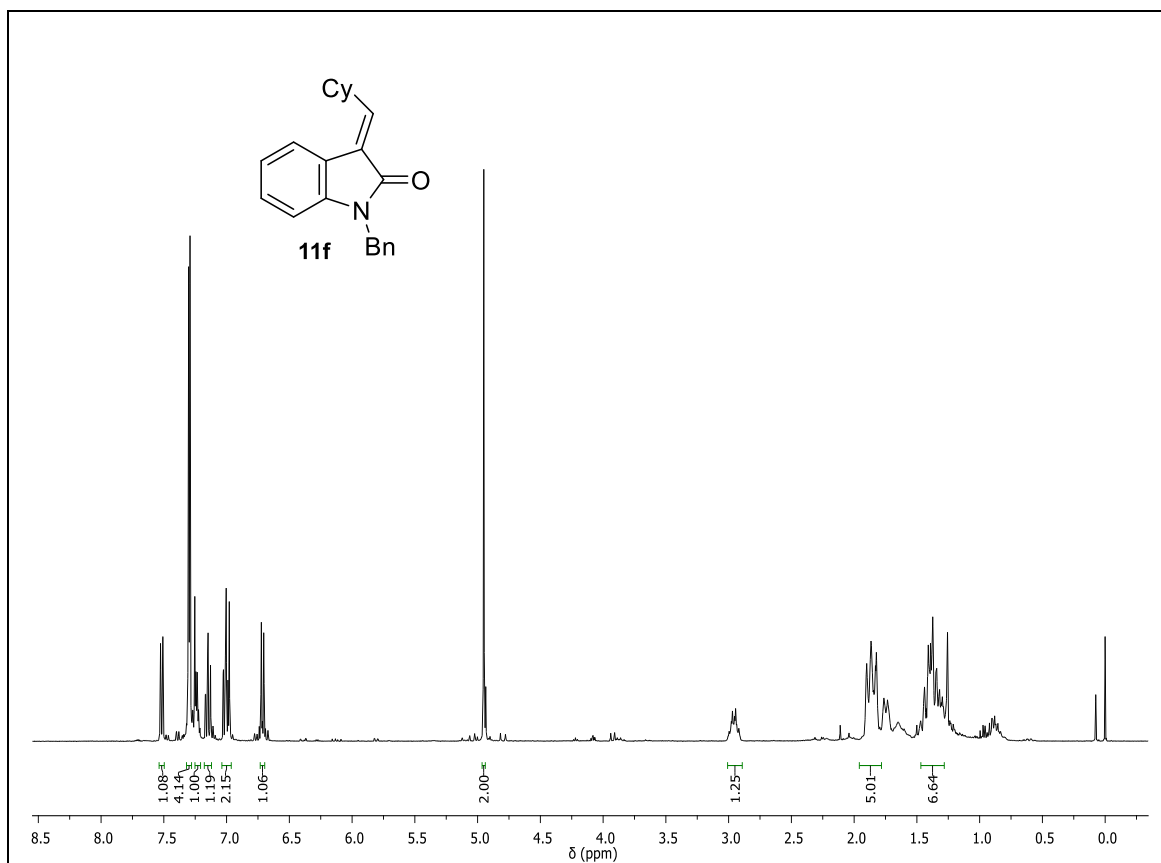


Figura 36. Espectro de RMN ¹H do composto **11f** a 400 MHz em CDCl₃.

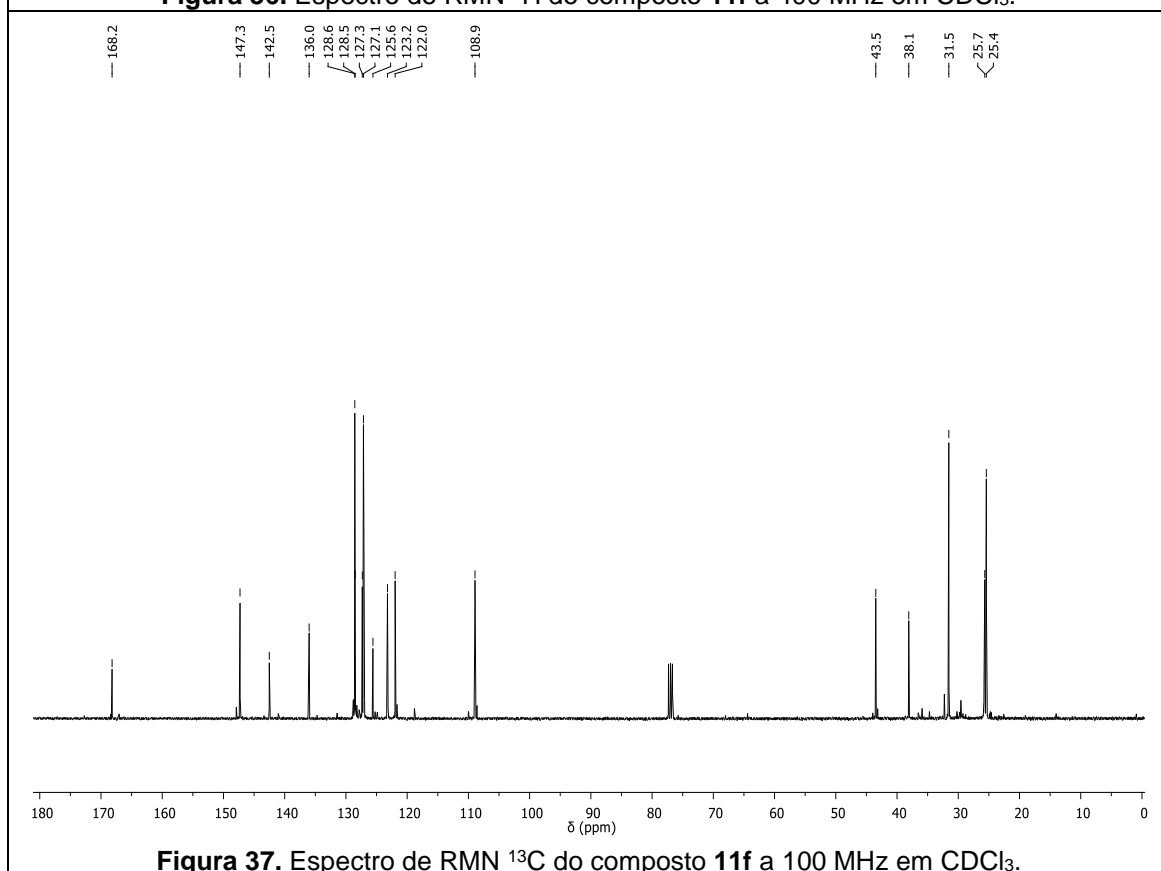


Figura 37. Espectro de RMN ¹³C do composto **11f** a 100 MHz em CDCl₃.

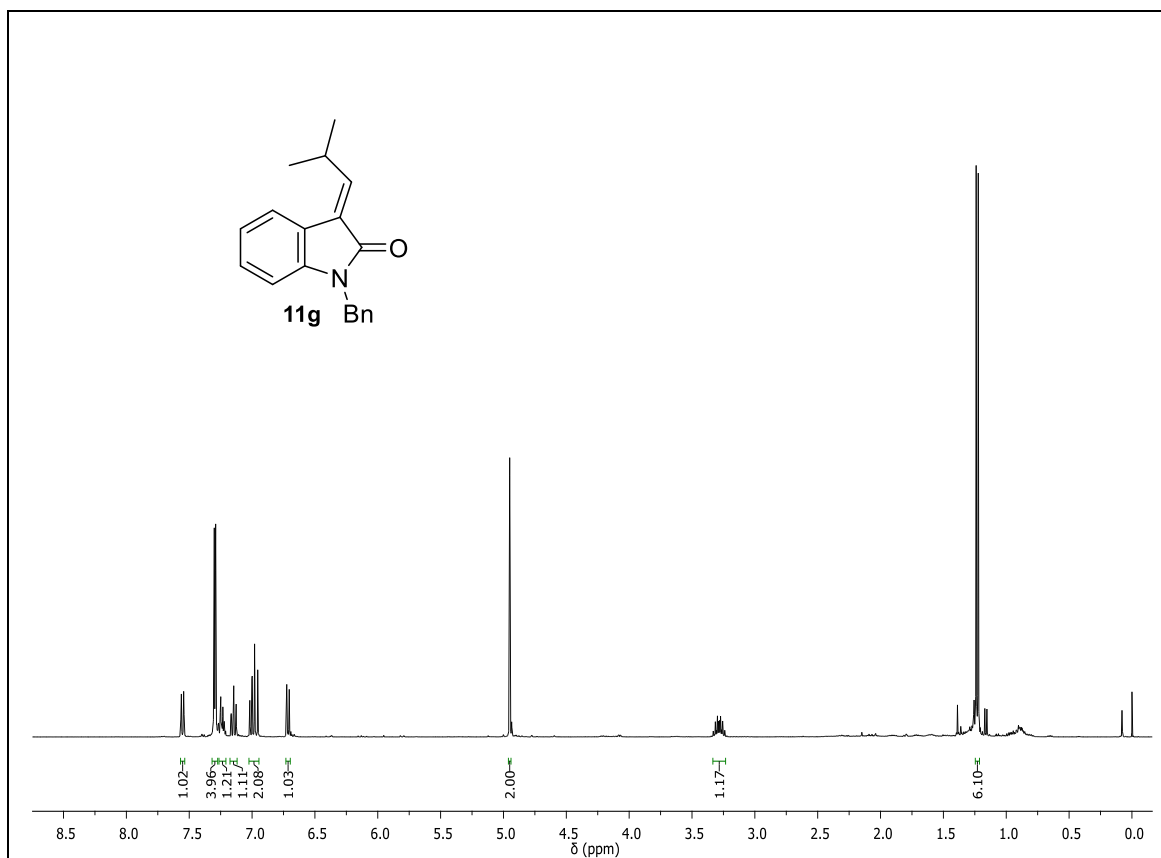


Figura 38. Espectro de RMN ¹H do composto **11g** a 400 MHz em CDCl₃.

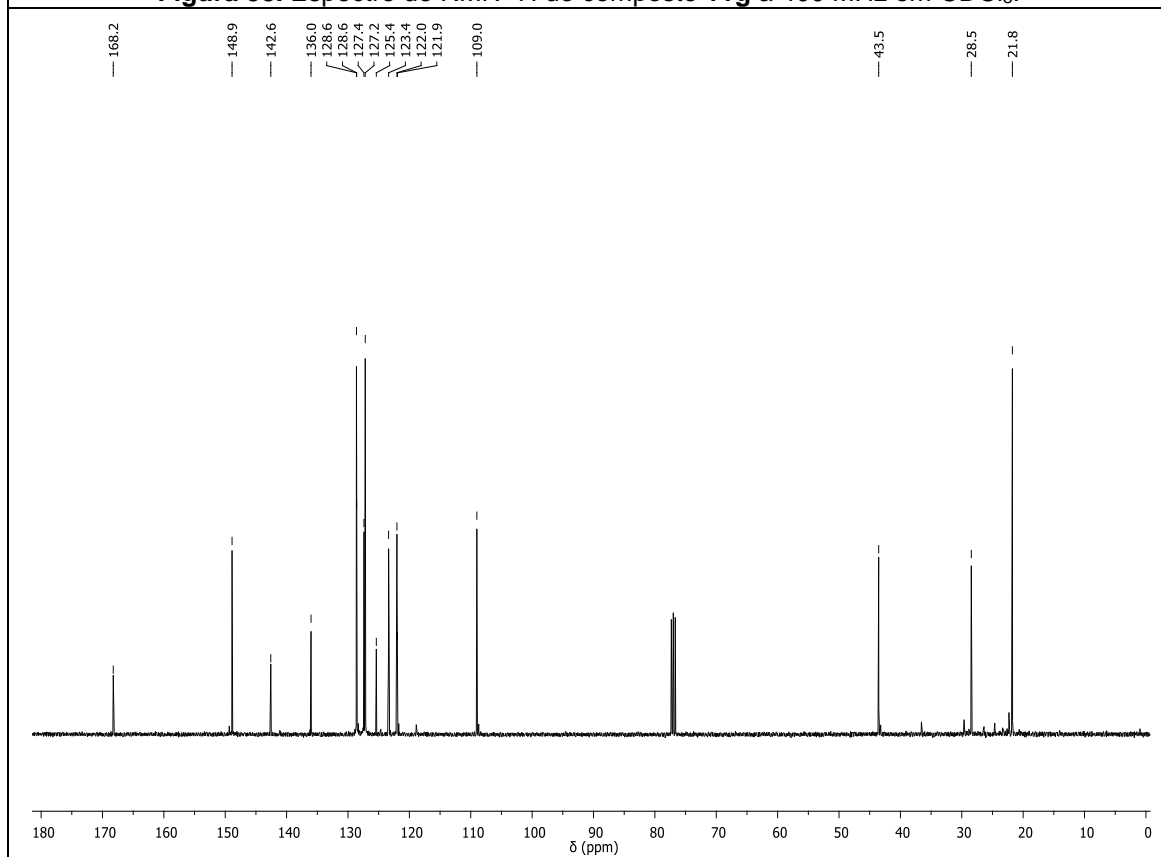


Figura 39. Espectro de RMN ¹³C do composto **11g** a 100 MHz em CDCl₃.

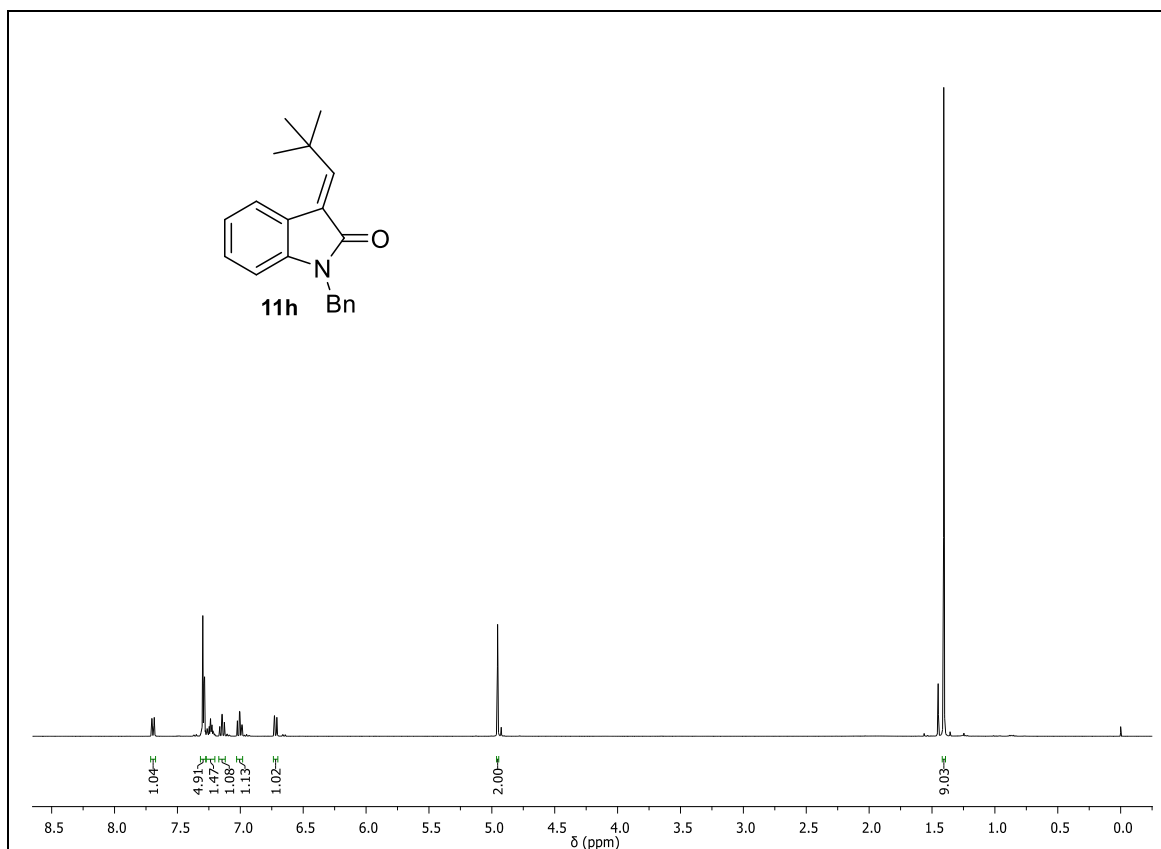


Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **11h** a 400 MHz em CDCl_3 .

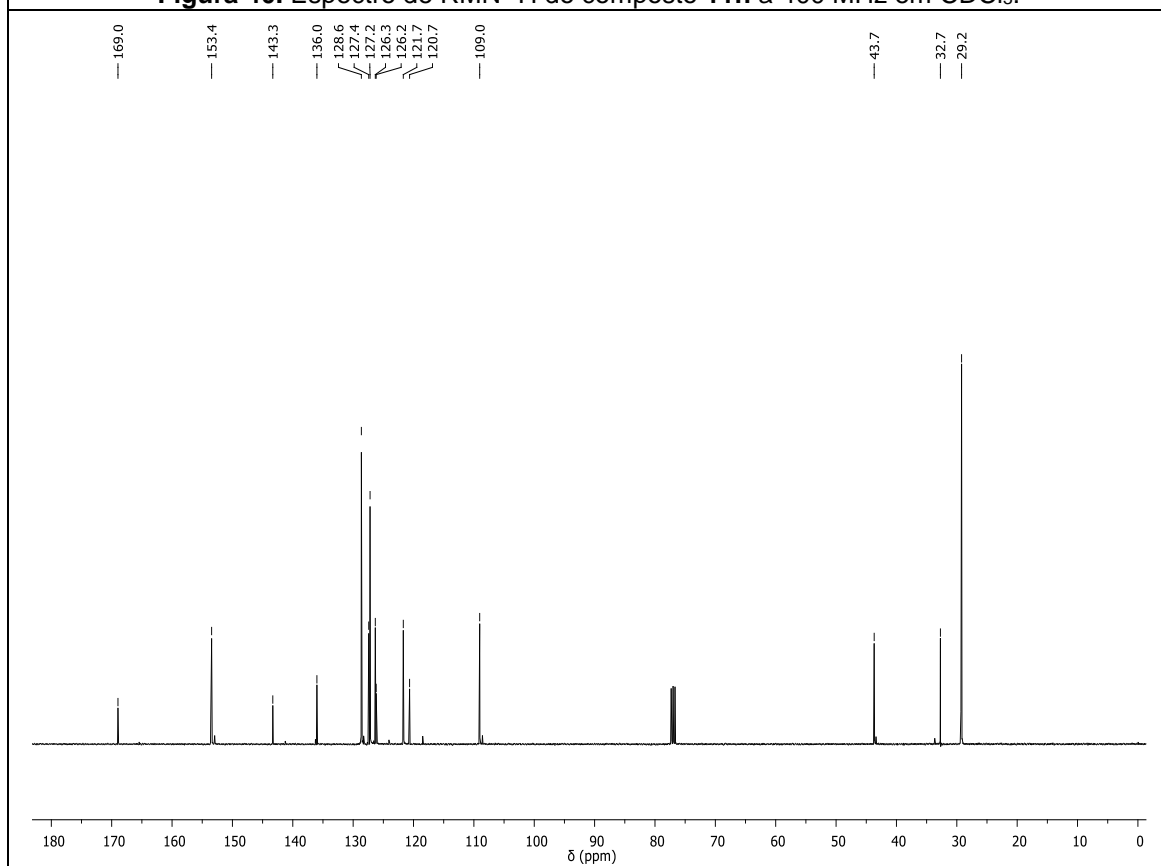


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C do composto **11h** a 100 MHz em CDCl_3 .

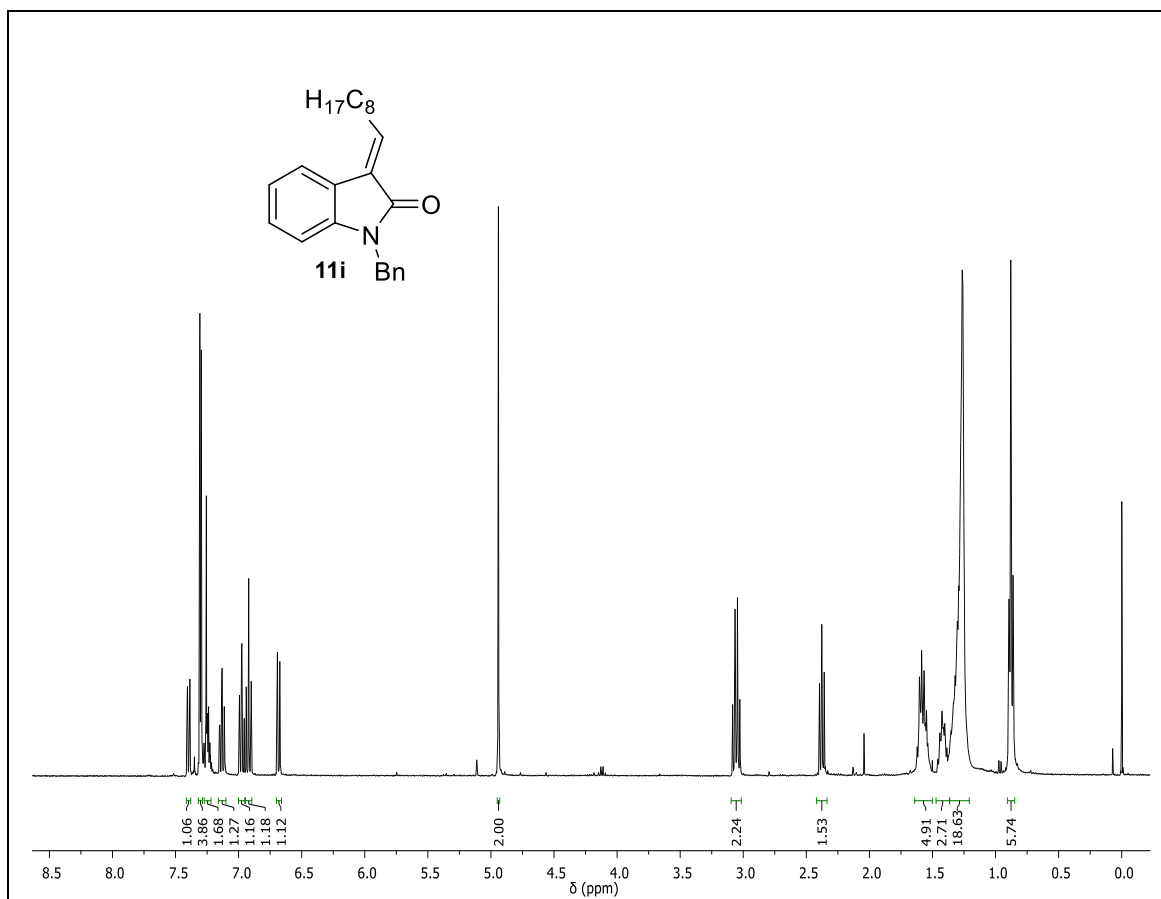


Figura 42. Espectro de RMN 1H do composto **11i** a 400 MHz em $CDCl_3$.

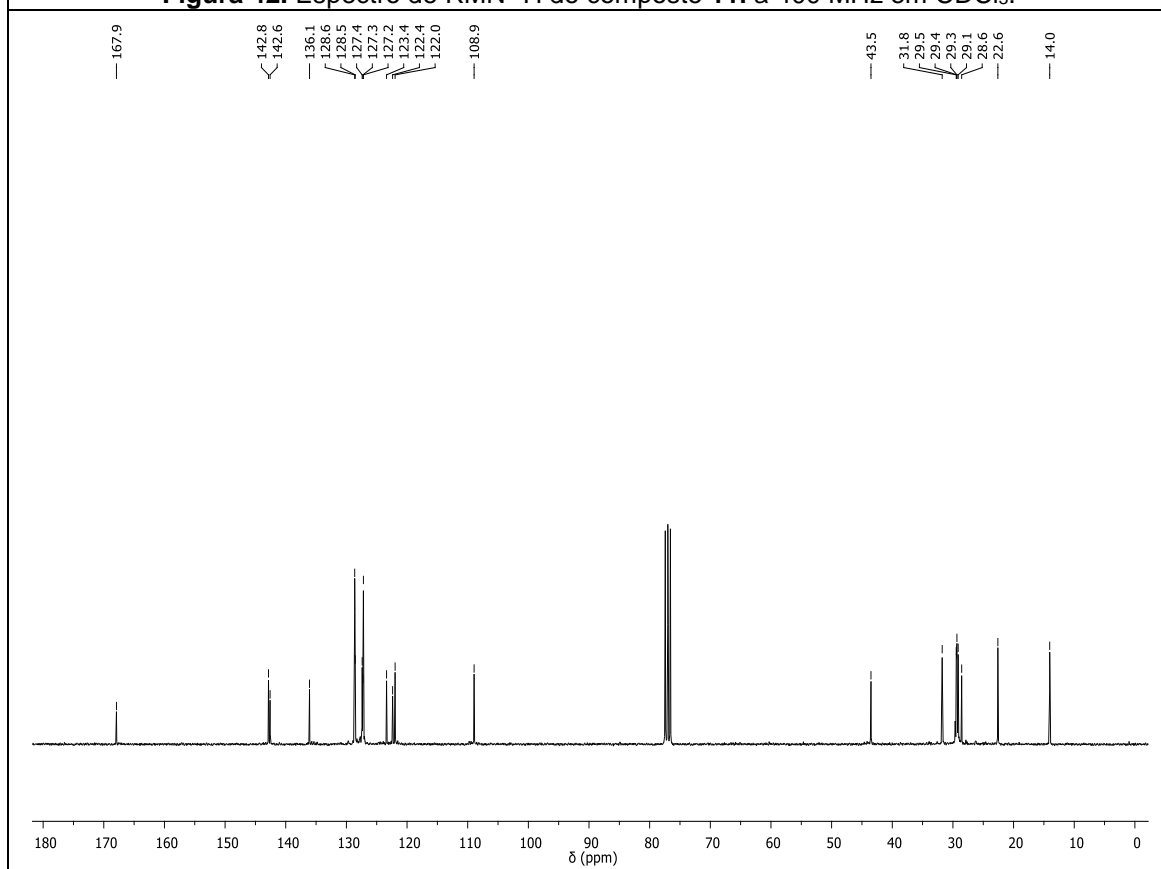


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C do composto **11i** a 100 MHz em $CDCl_3$.

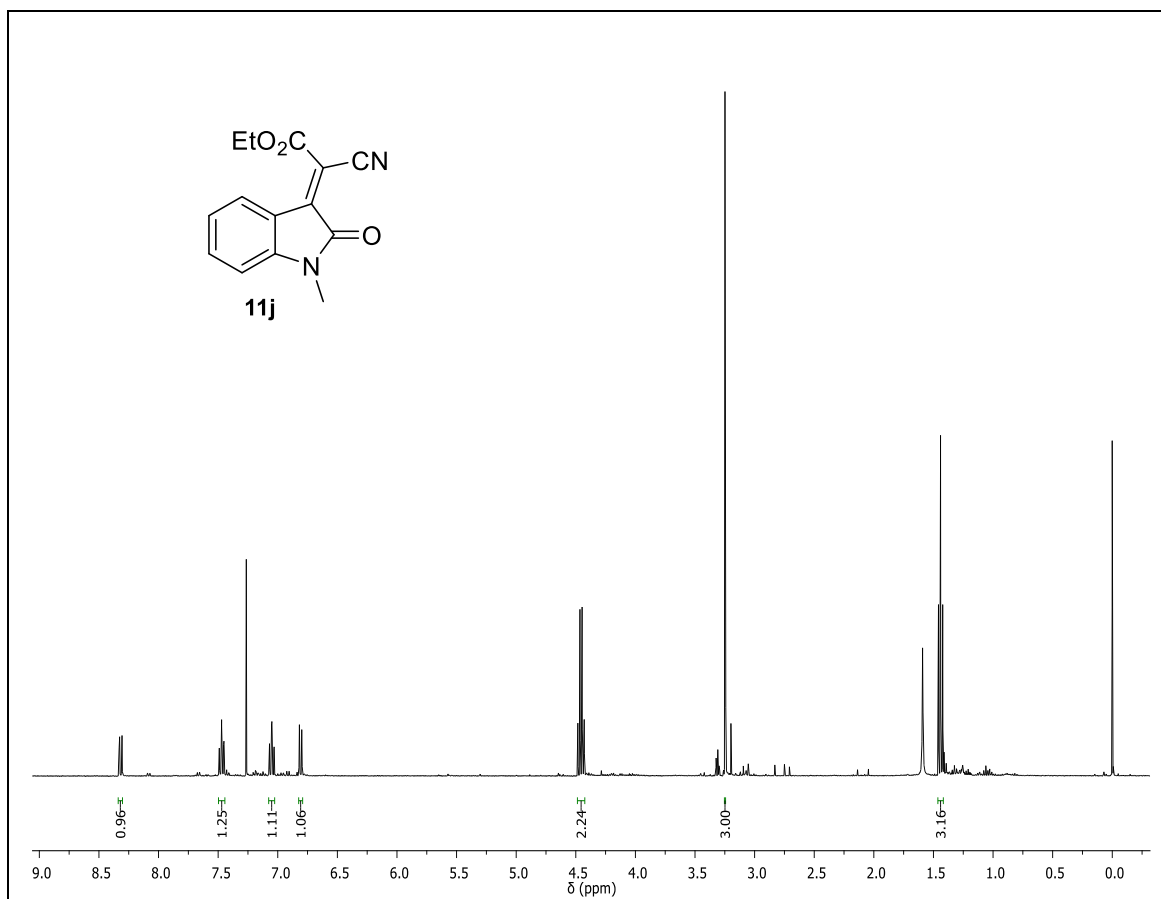


Figura 44. Espectro de RMN ¹H do composto **11j** a 400 MHz em CDCl₃.

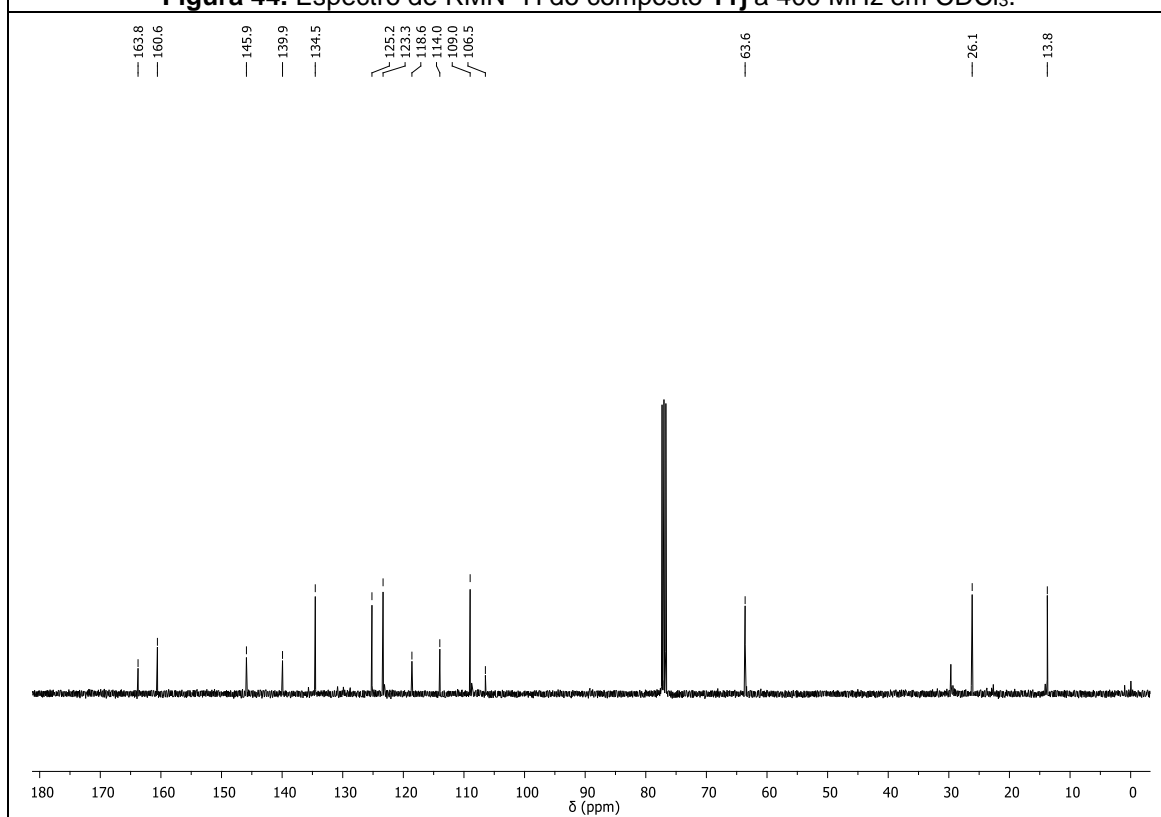


Figura 45. Espectro de RMN ¹³C do composto **11j** a 100 MHz em CDCl₃.

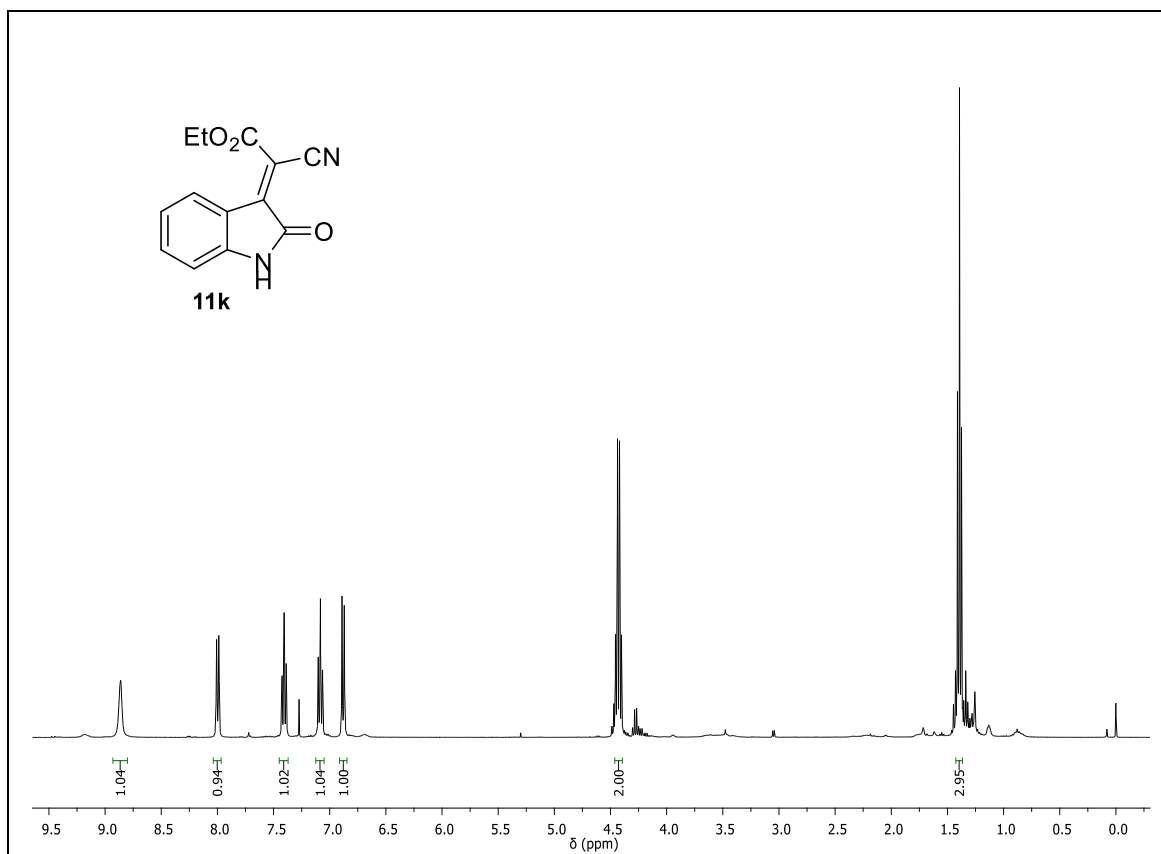


Figura 46. Espectro de RMN ¹H do composto **11k** a 400 MHz em CDCl₃.

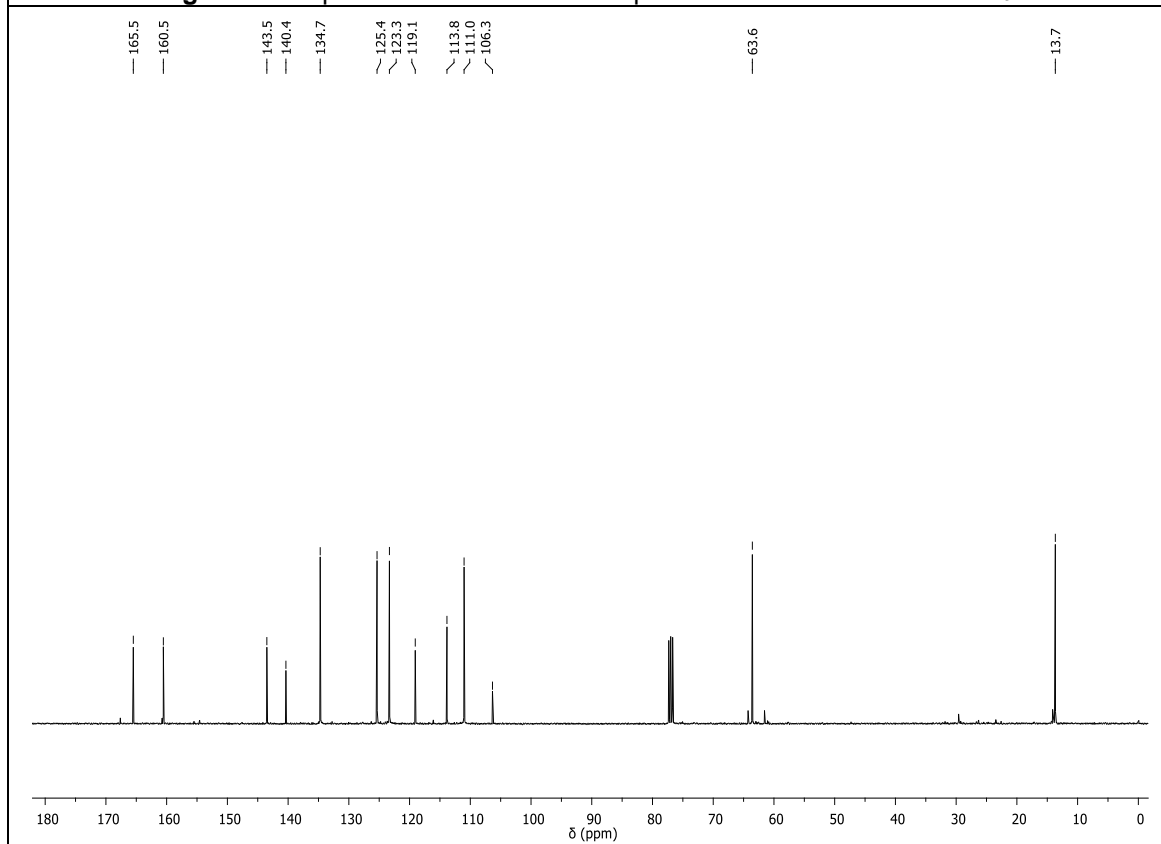


Figura 47. Espectro de RMN ¹³C do composto **11k** a 100 MHz em CDCl₃.

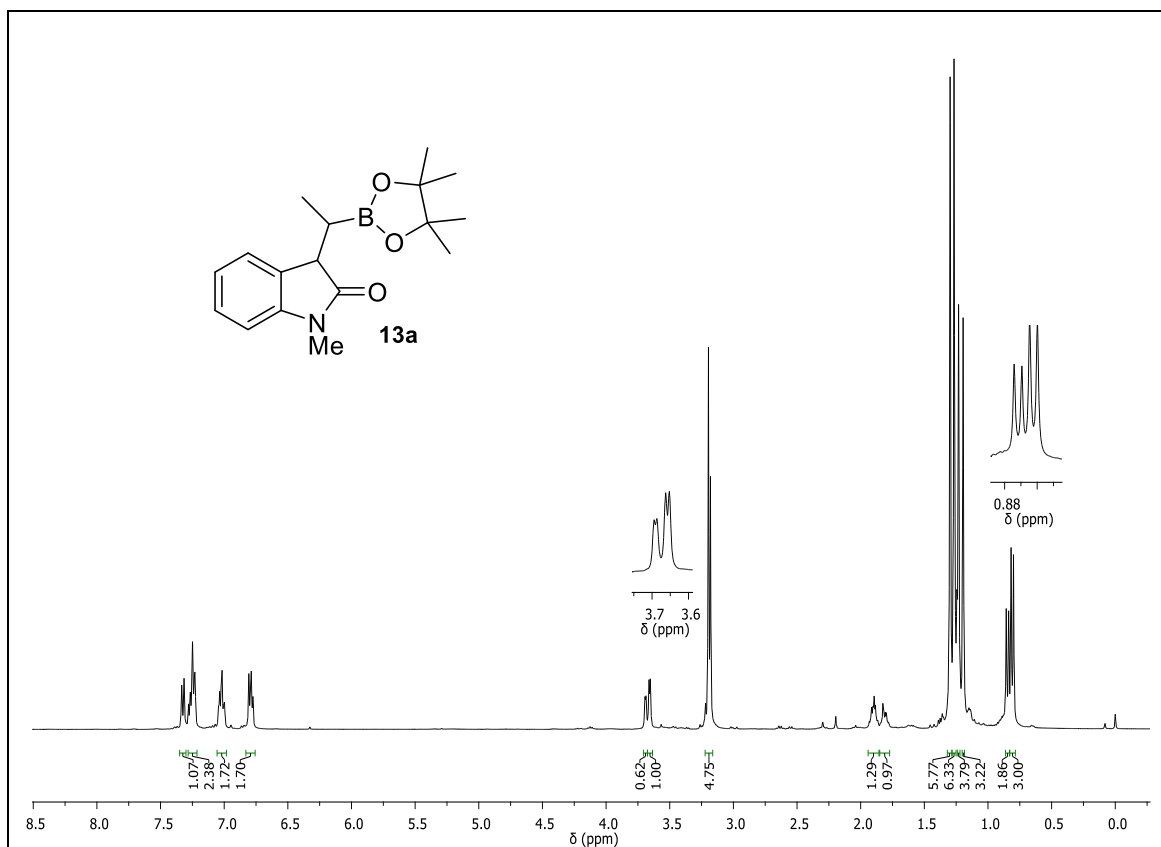


Figura 48. Espectro de RMN ¹H do composto **13a** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

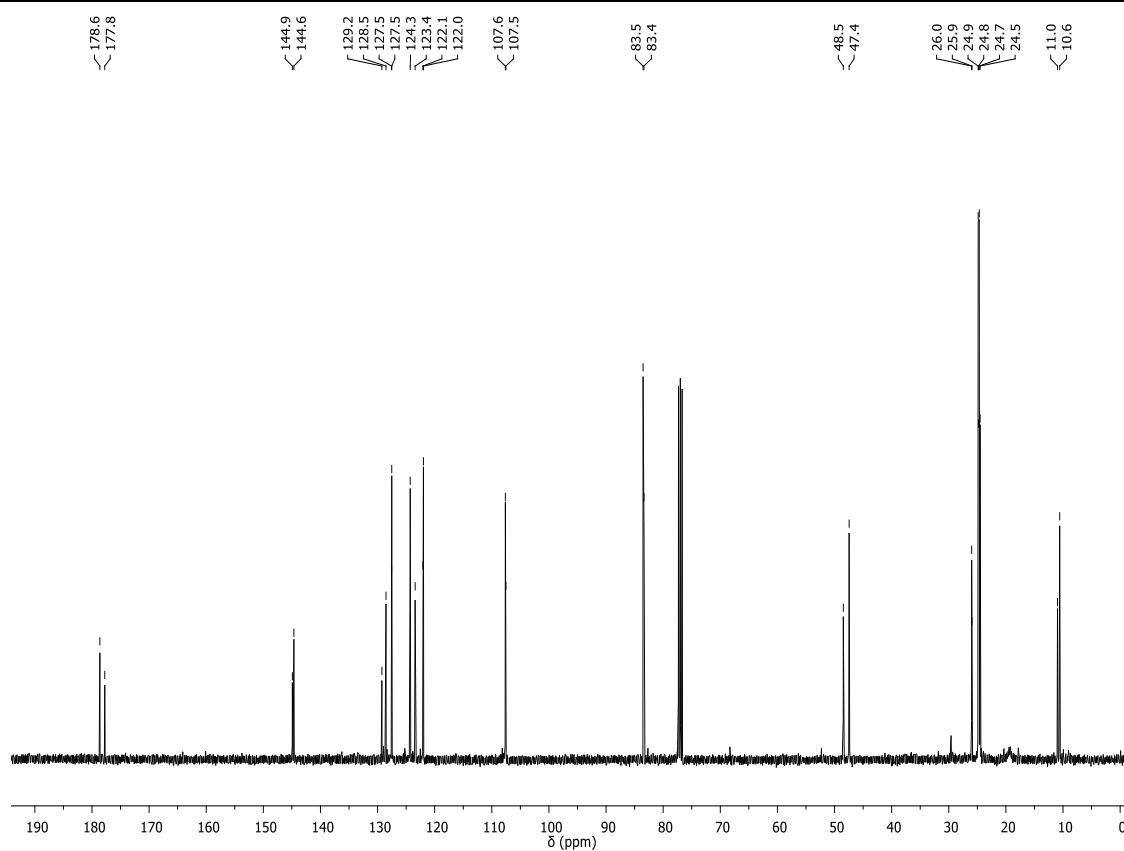


Figura 49. Espectro de RMN ¹³C do composto **13a** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

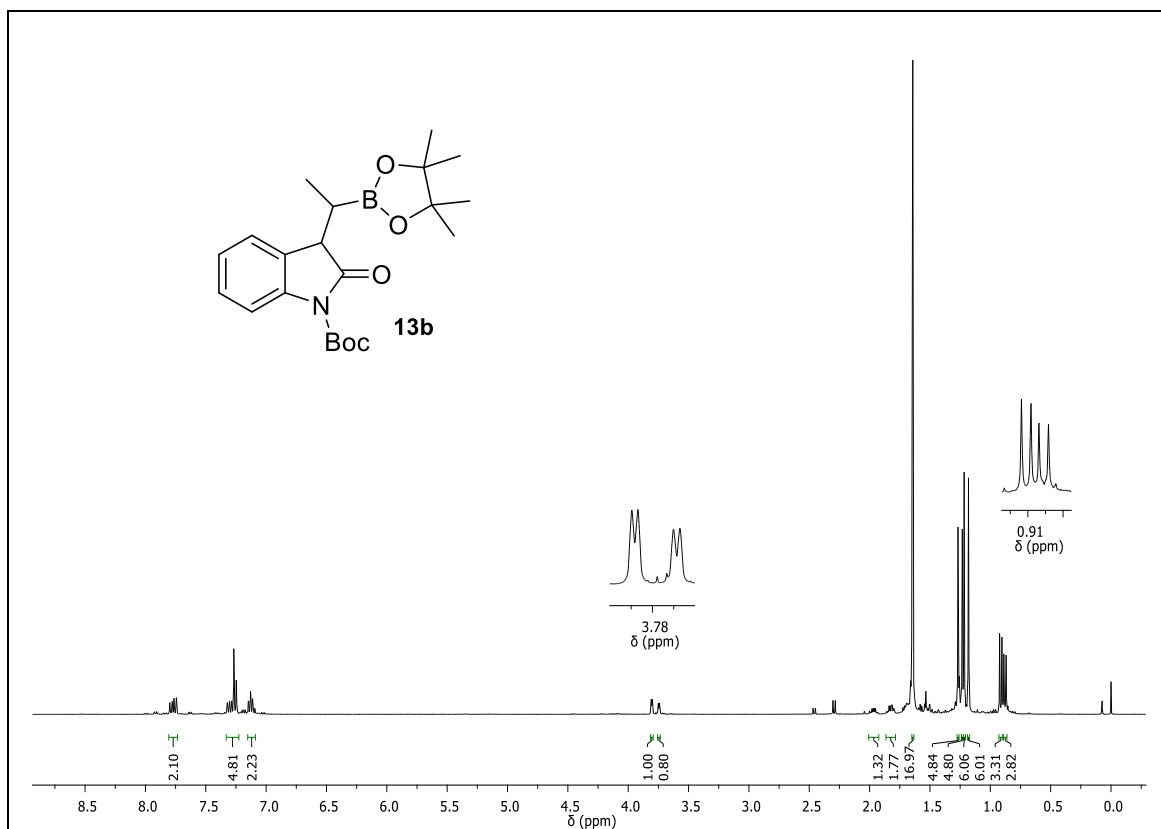


Figura 50. Espectro de RMN ¹H do composto **13b** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

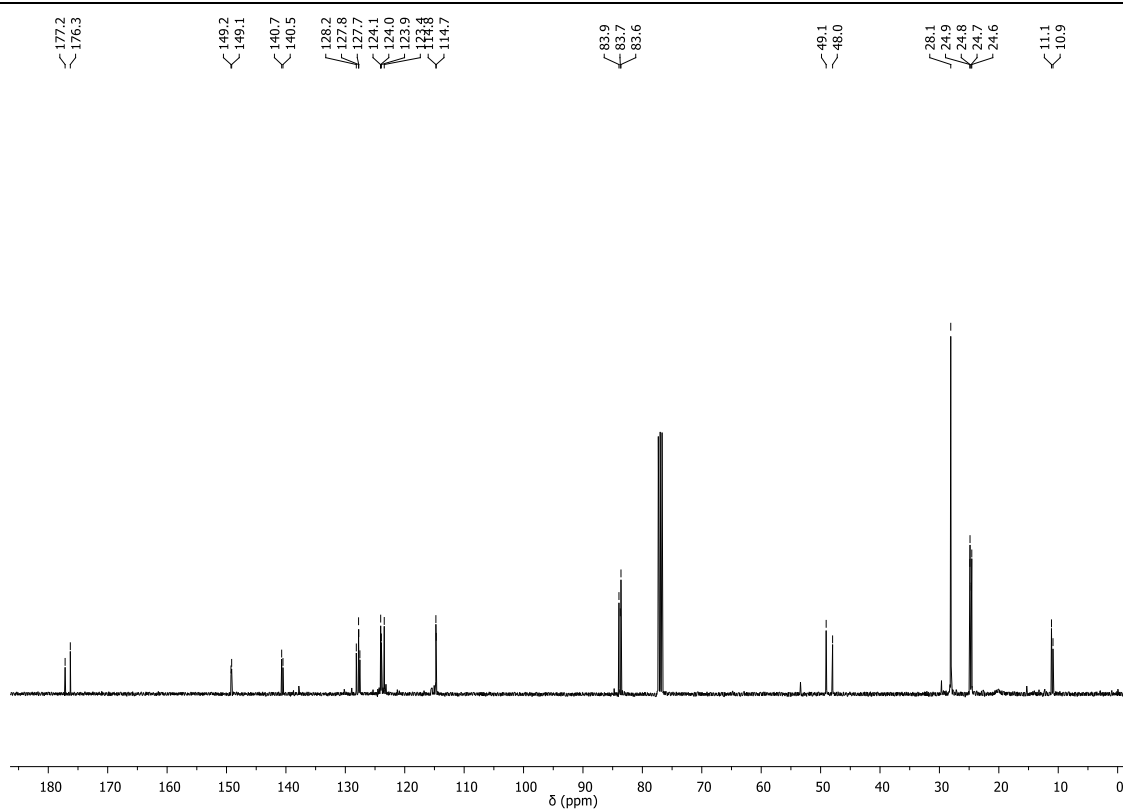


Figura 51. Espectro de RMN ¹³C do composto **13b** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

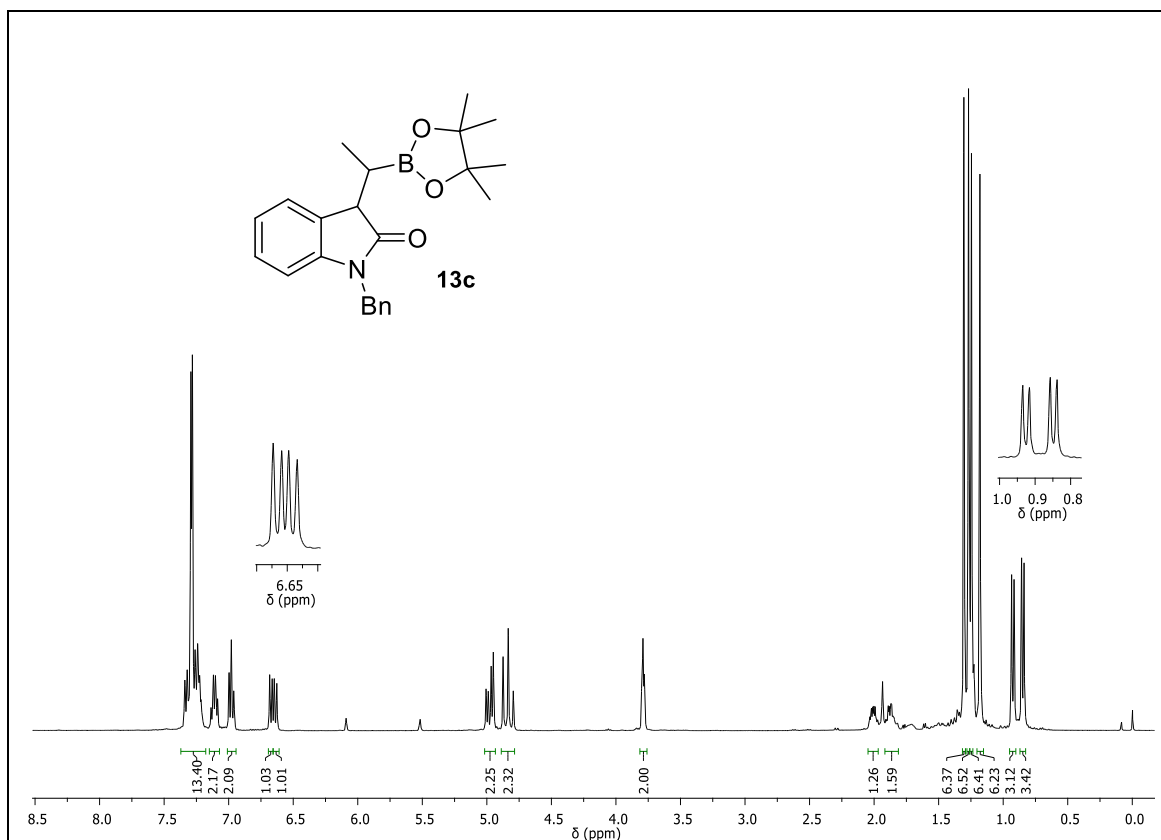


Figura 52. Espectro de RMN ^1H do composto **13c** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .

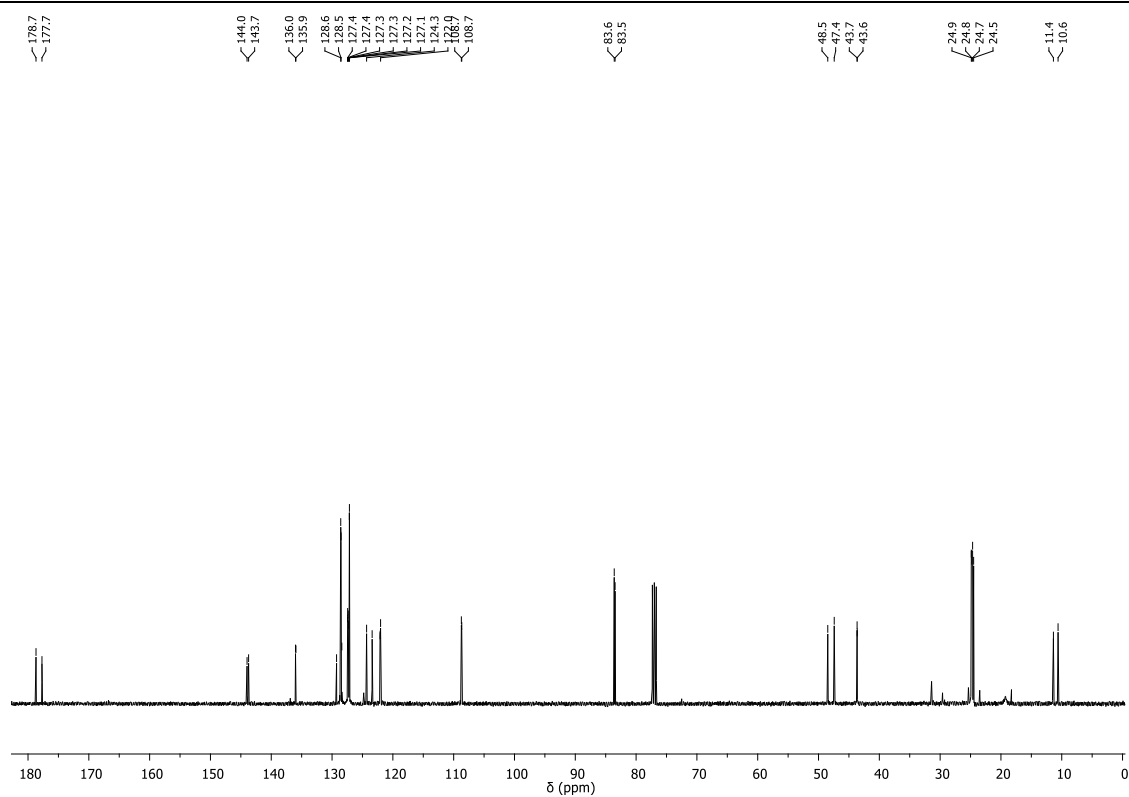


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13c** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .

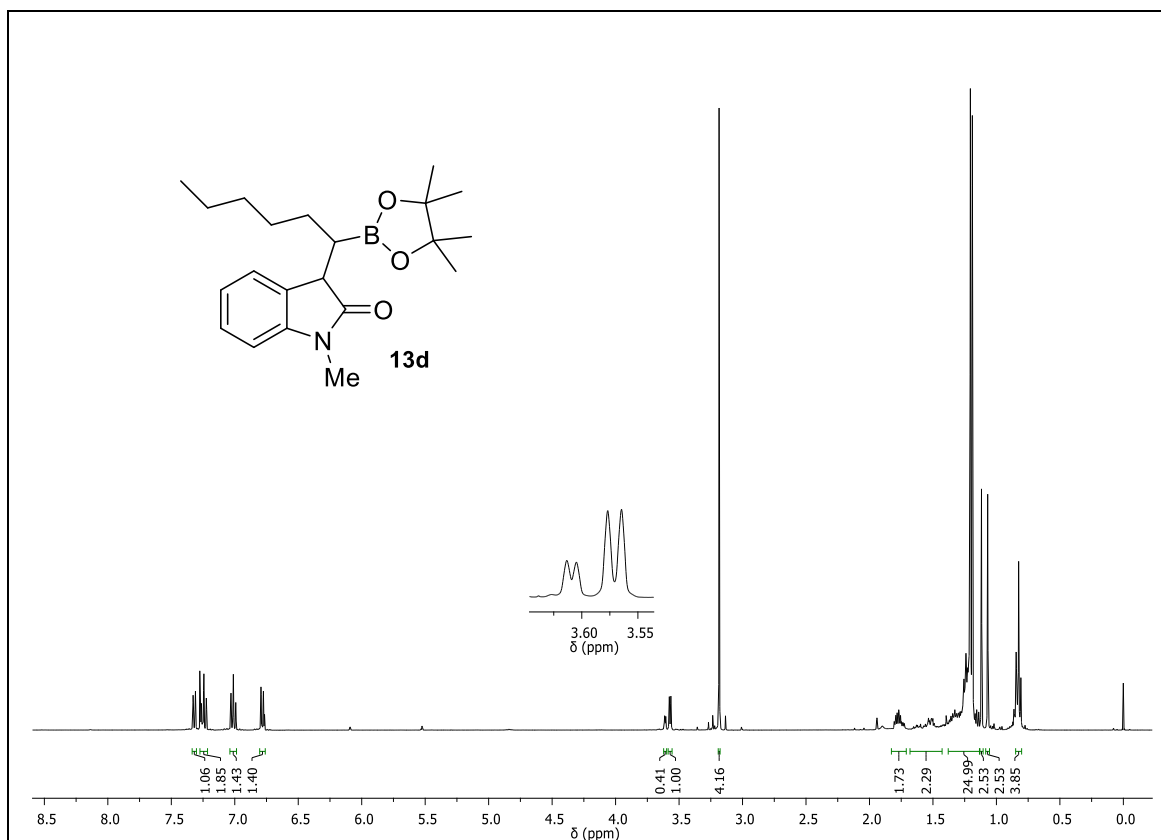


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto **13d** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .

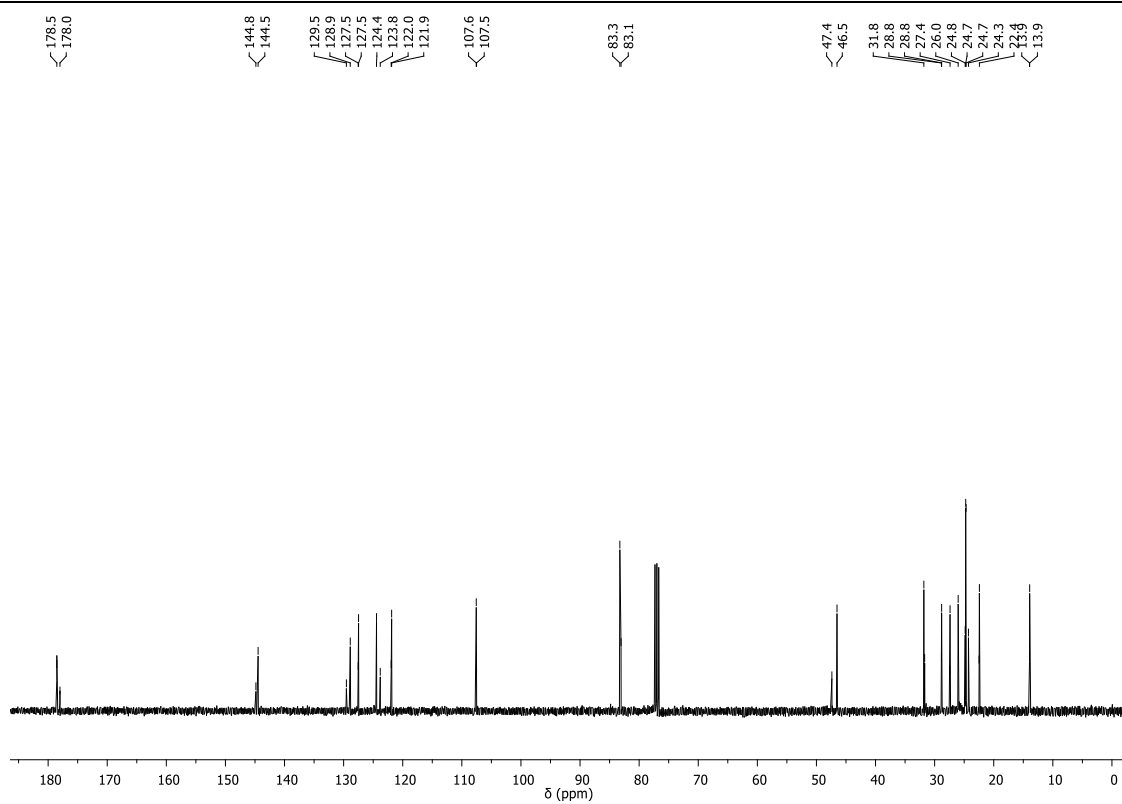


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13d** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .

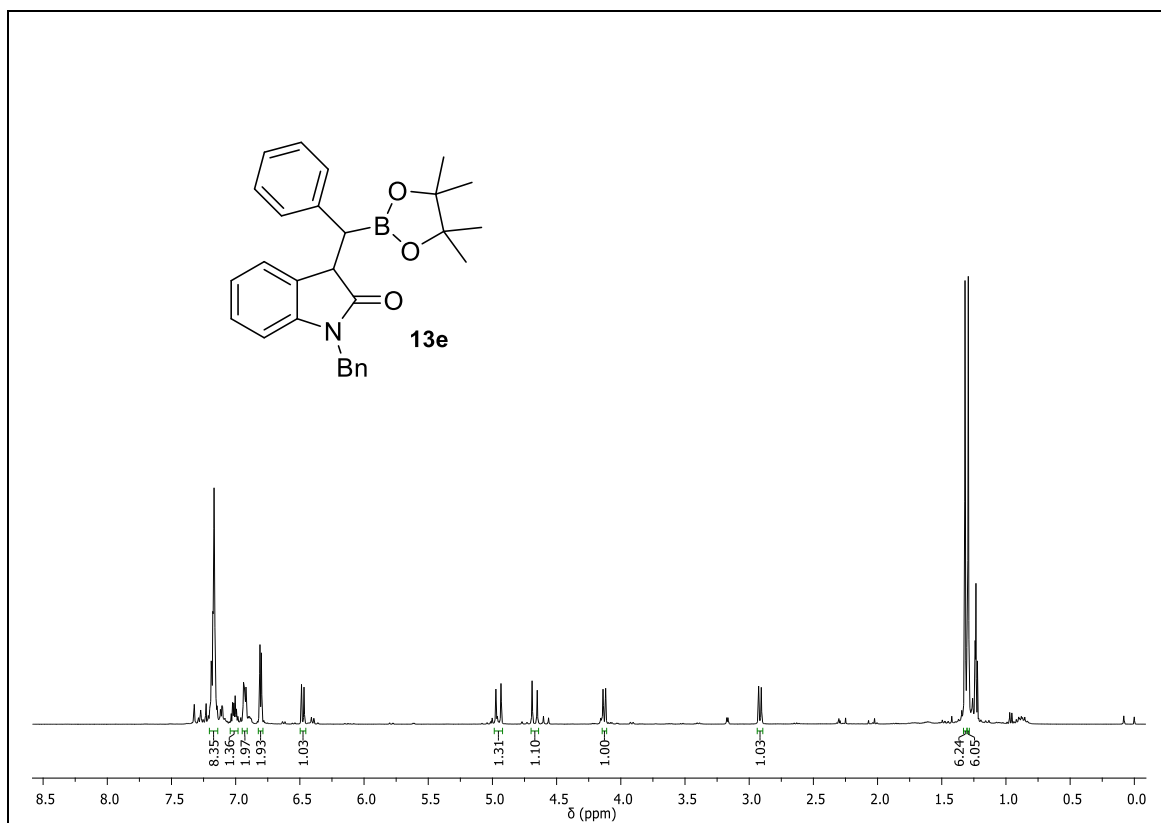


Figura 56. Espectro de RMN ^1H do composto **13e** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .

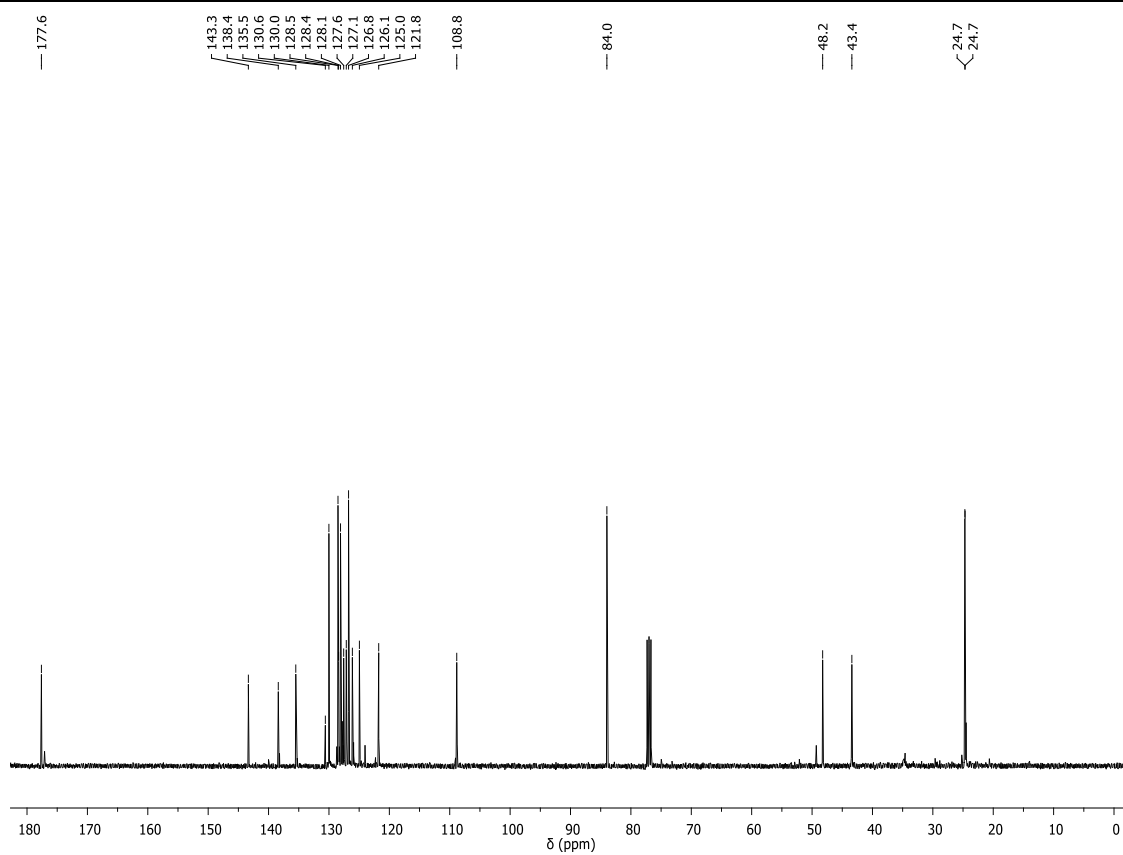


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13e** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .

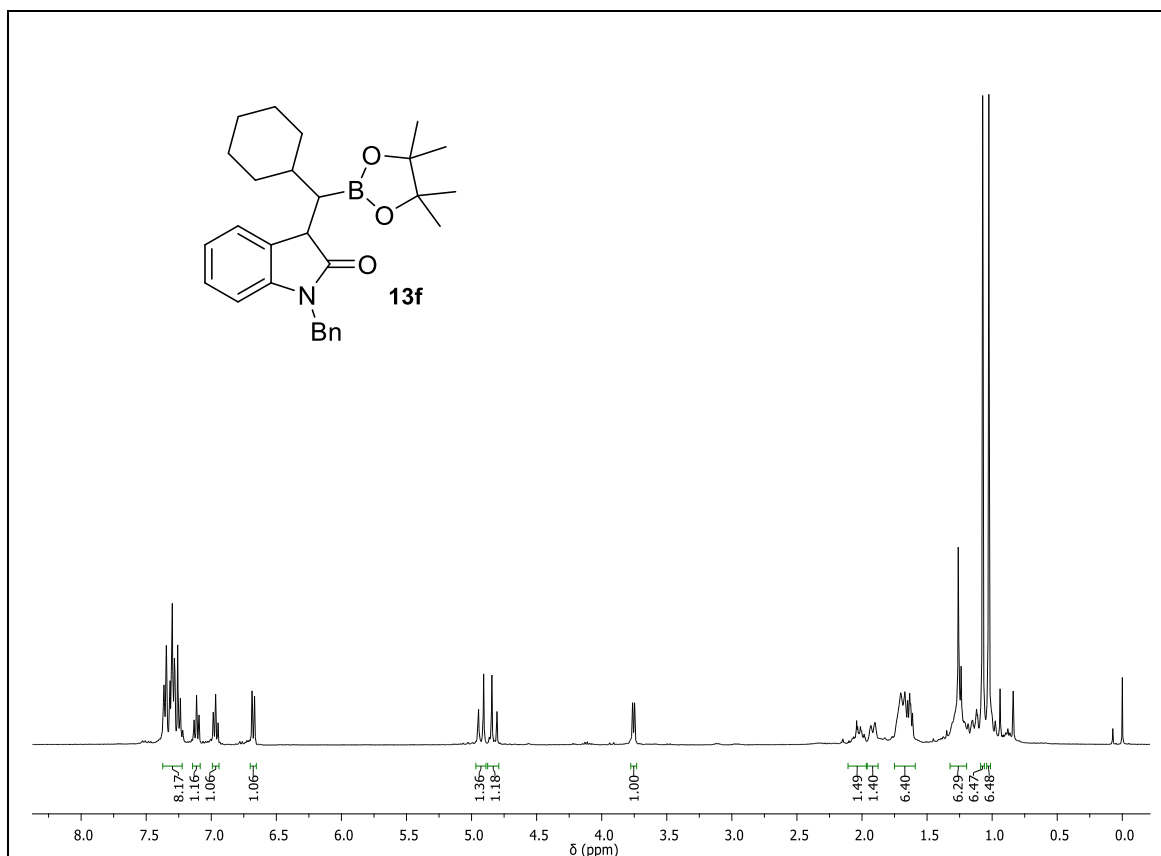


Figura 58. Espectro de RMN ¹H do composto **13f** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

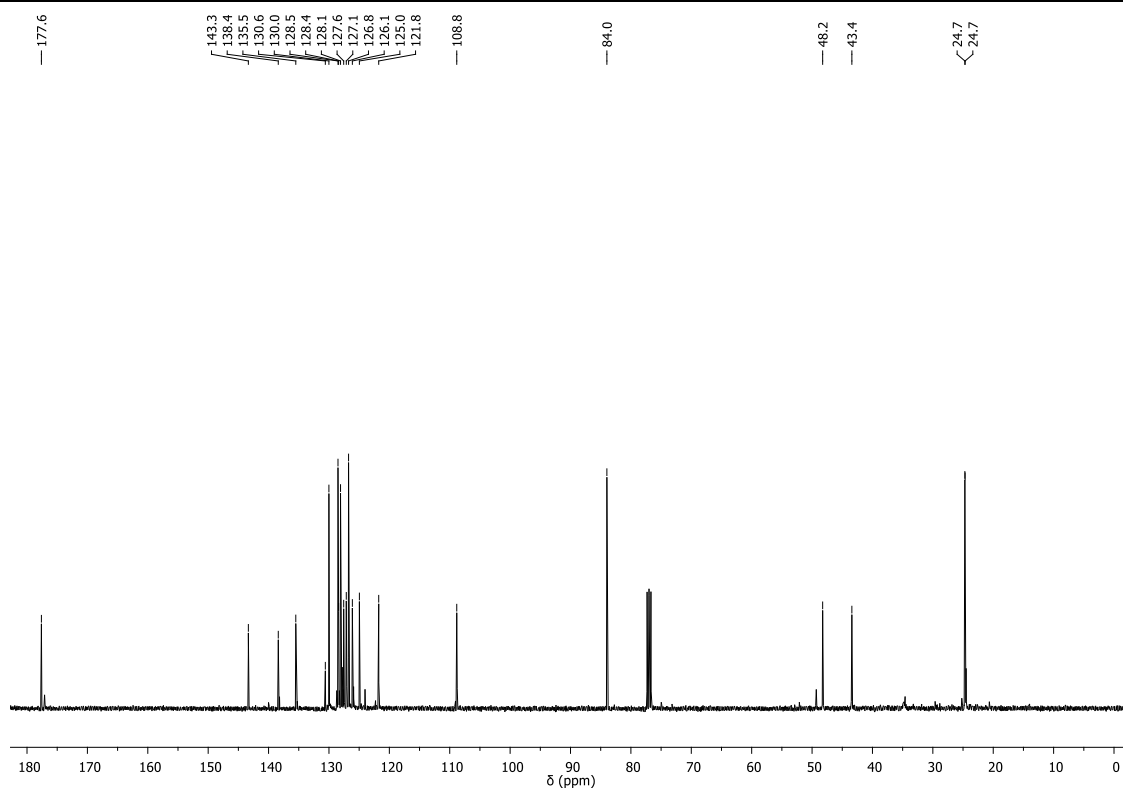


Figura 59. Espectro de RMN ¹³C do composto **13f** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

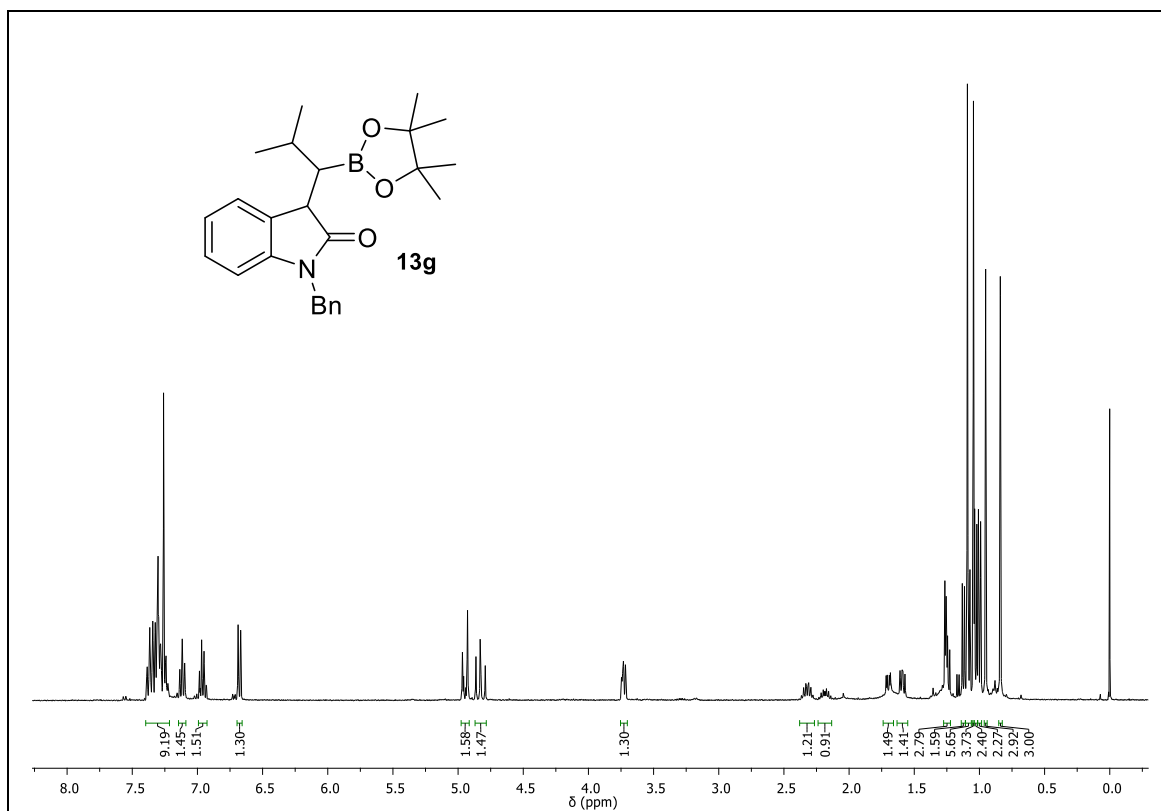


Figura 60. Espectro de RMN ^1H do composto **13g** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .

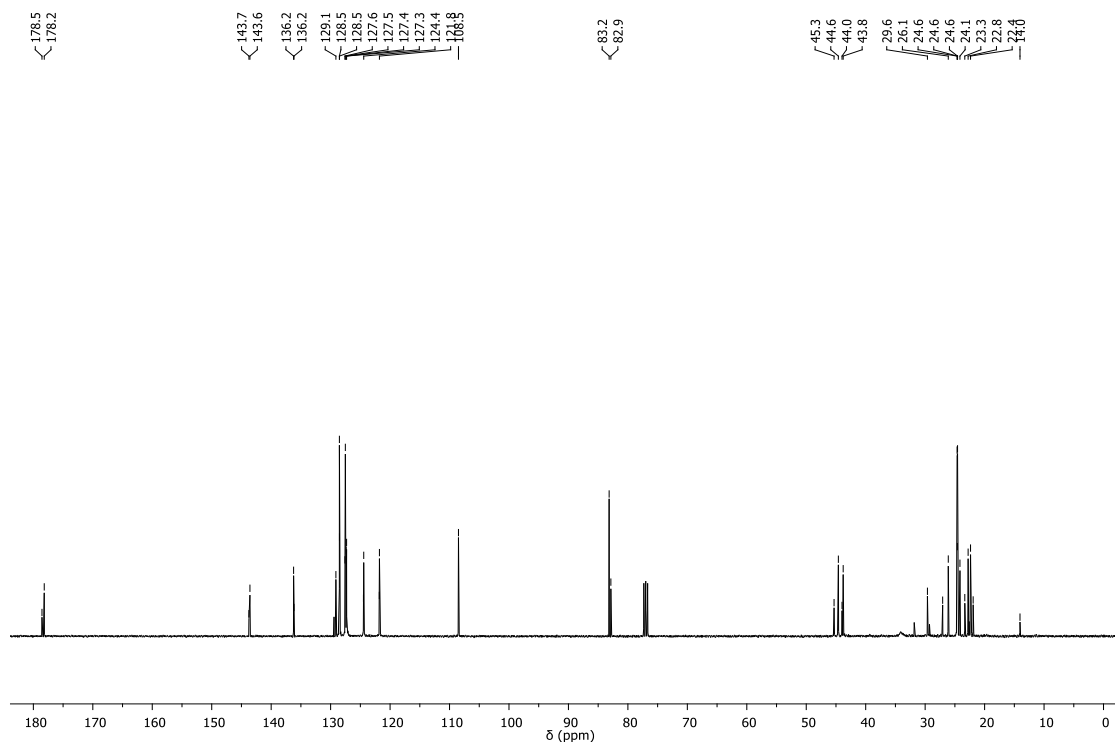


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13g** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .

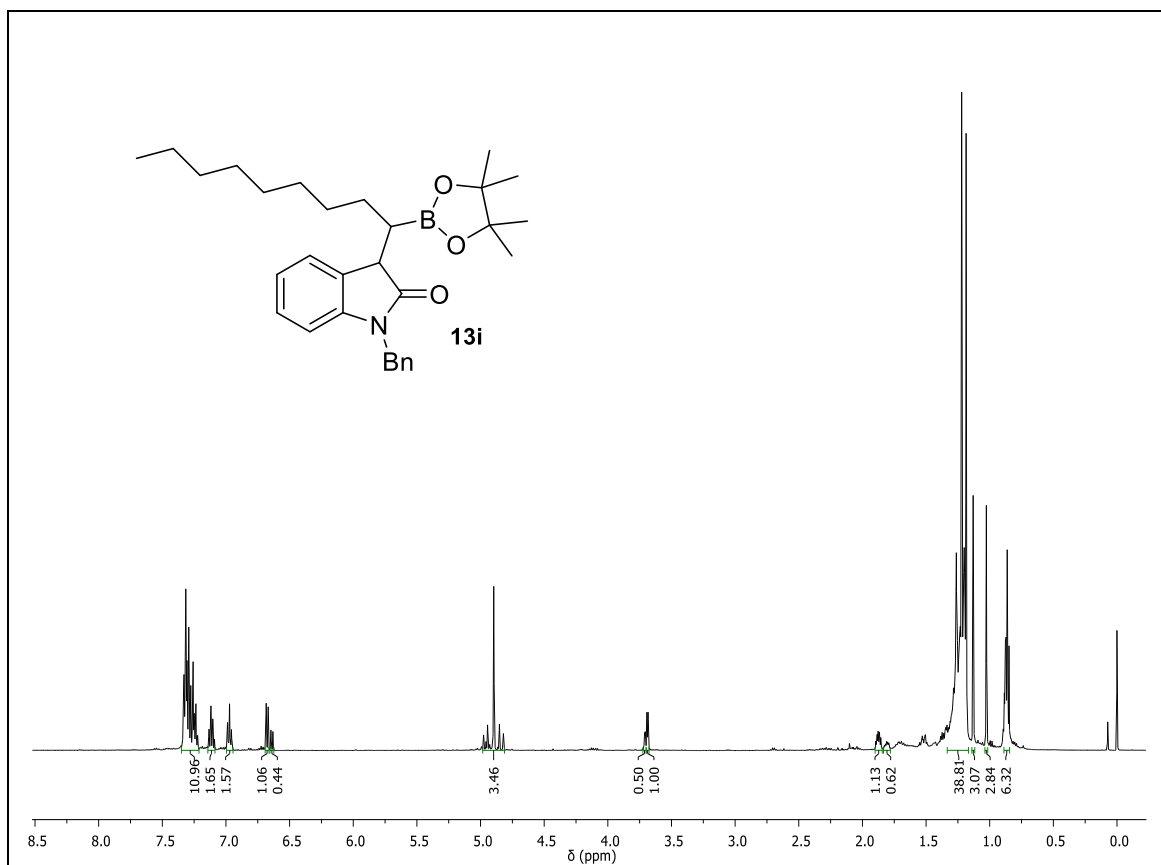


Figura 62. Espectro de RMN ¹H do composto **13i** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

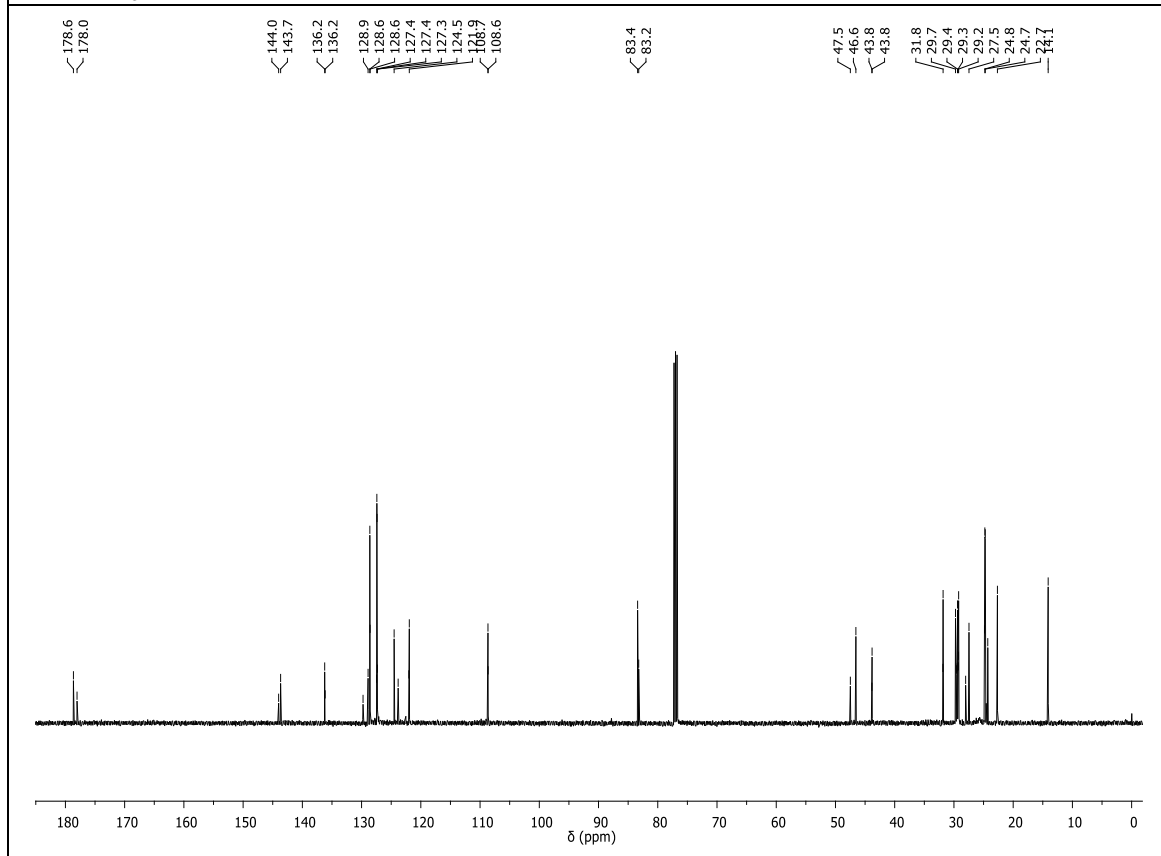


Figura 63. Espectro de RMN ¹³C do composto **13i** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

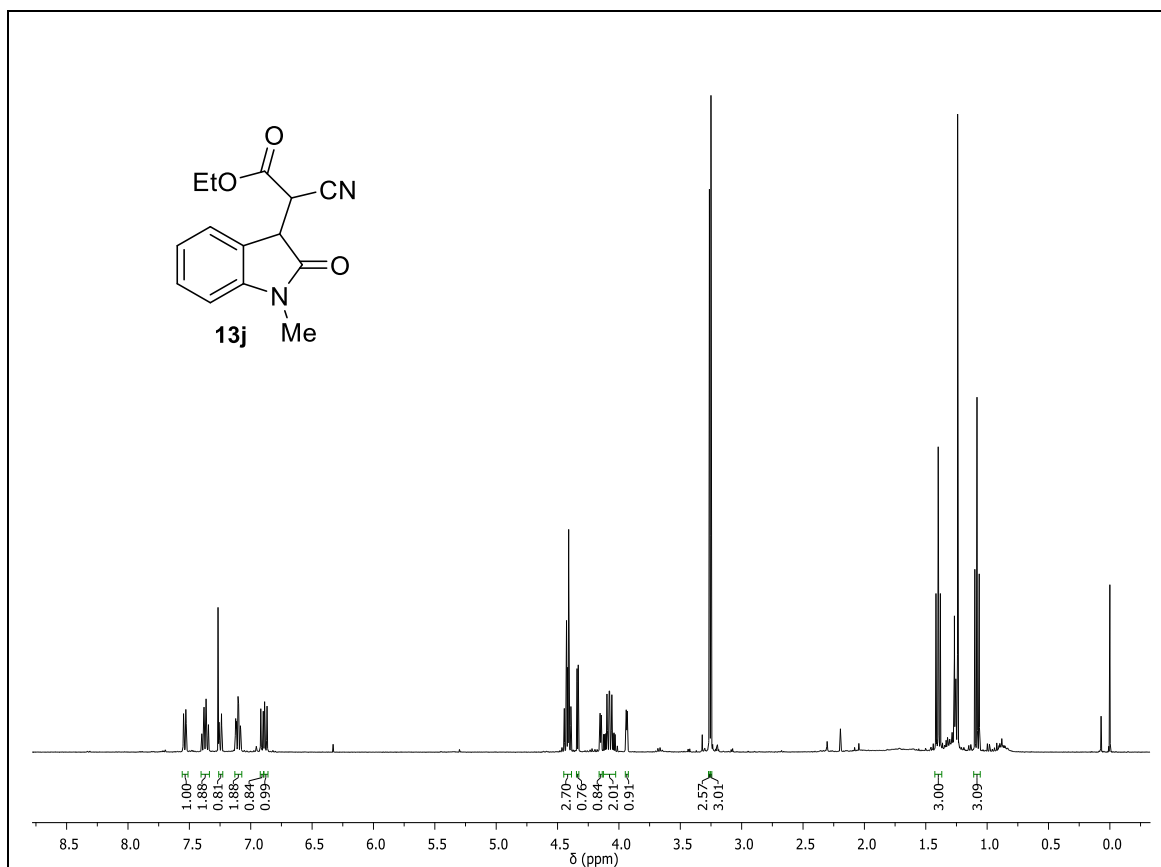


Figura 64. Espectro de RMN ^1H do composto **13j** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl_3 .

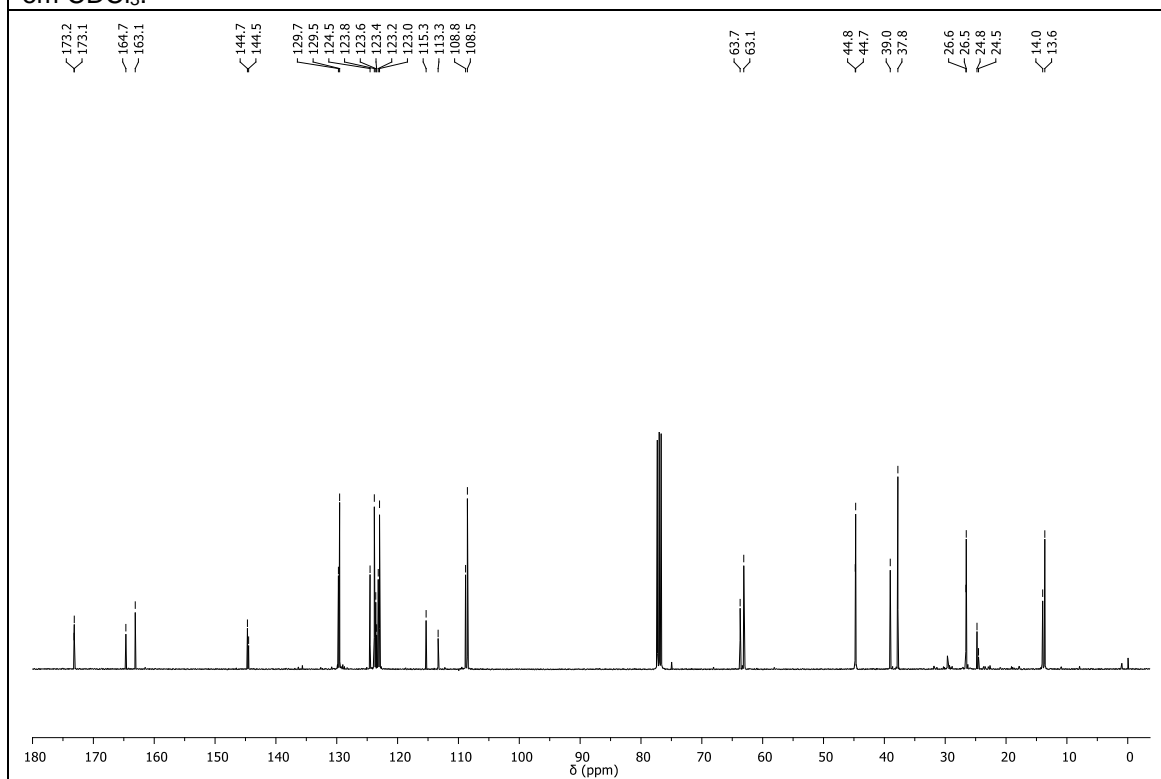


Figura 65. Espectro de RMN ^{13}C do composto **13j** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl_3 .

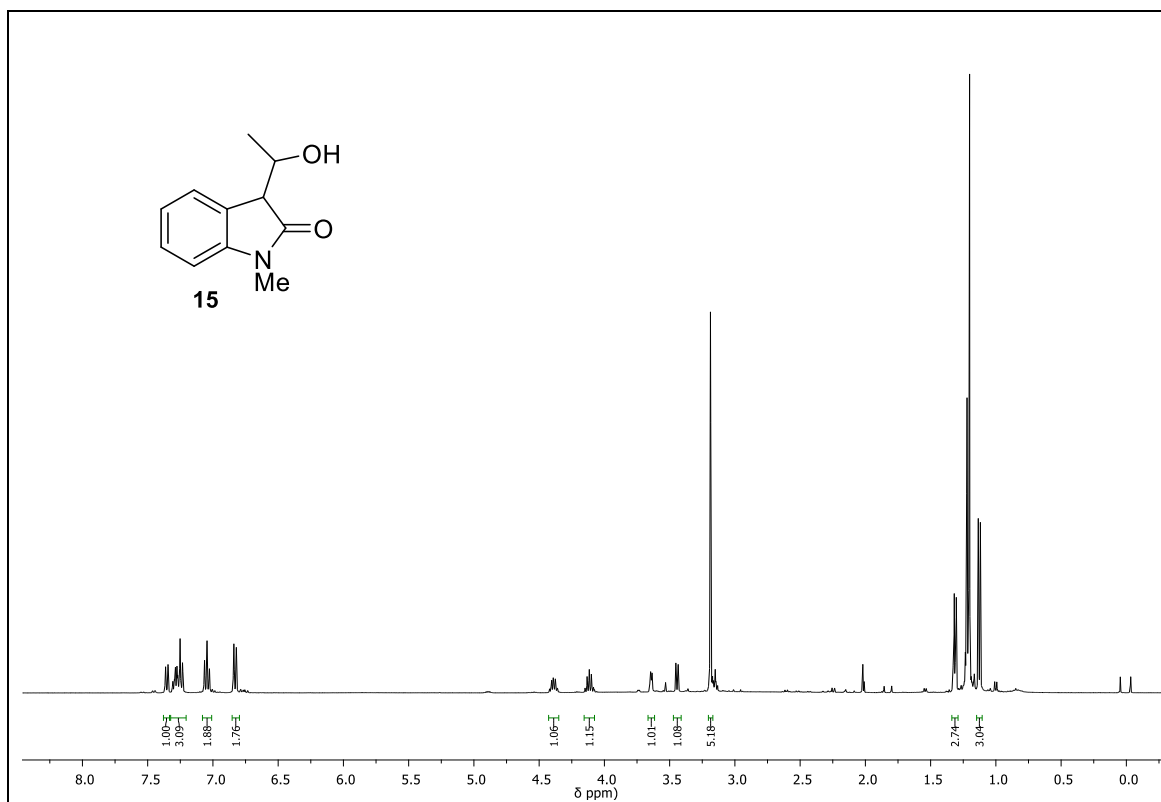


Figura 66. Espectro de RMN ¹H do composto **15** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

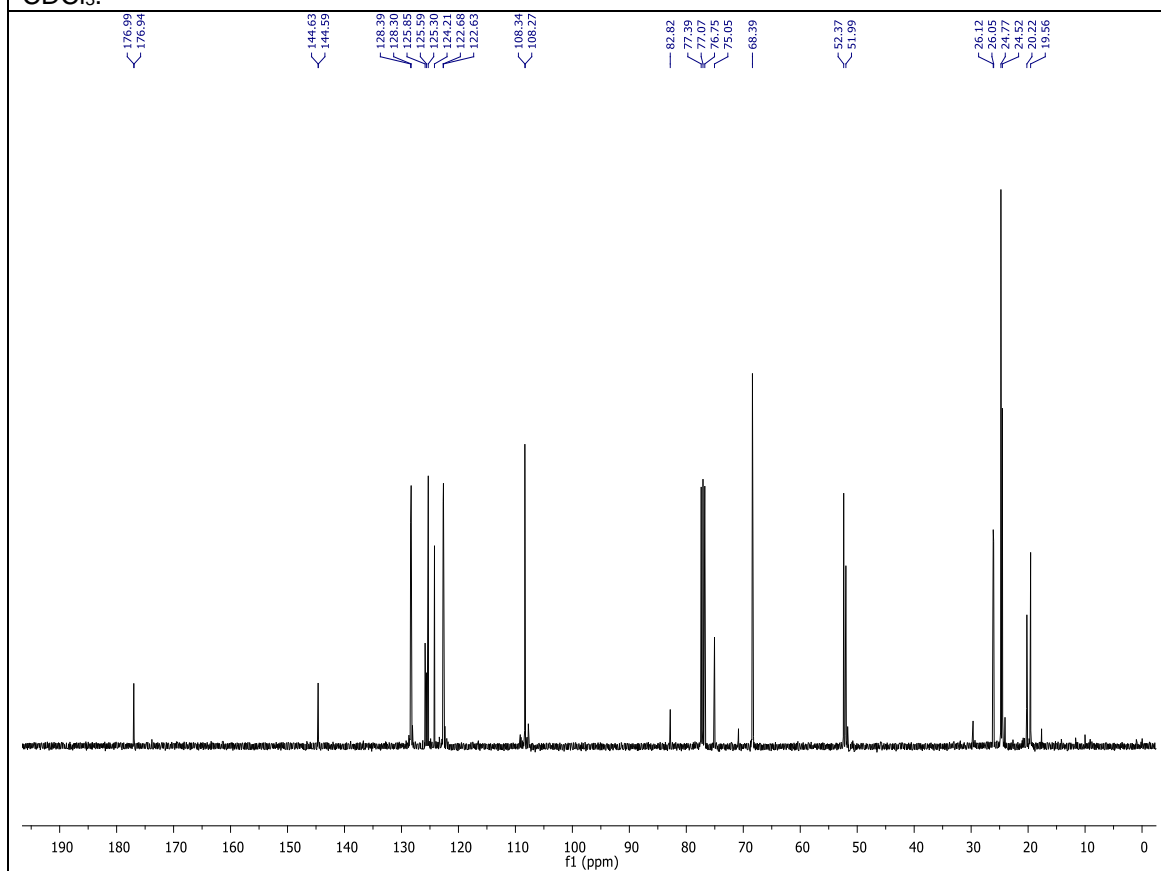


Figura 67. Espectro de RMN ¹³C do composto **15** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

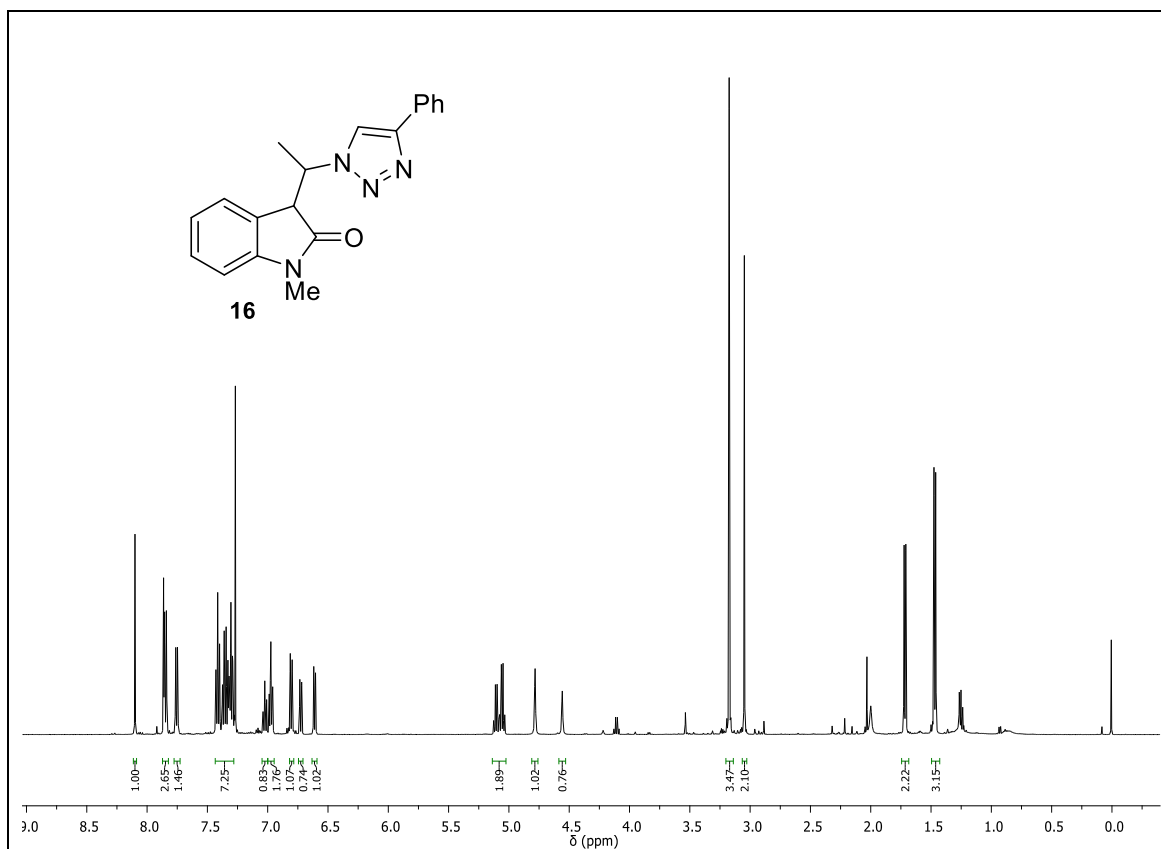


Figura 68. Espectro de RMN ¹H do composto **16** (mistura de diastereoisômeros) a 400 MHz em CDCl₃.

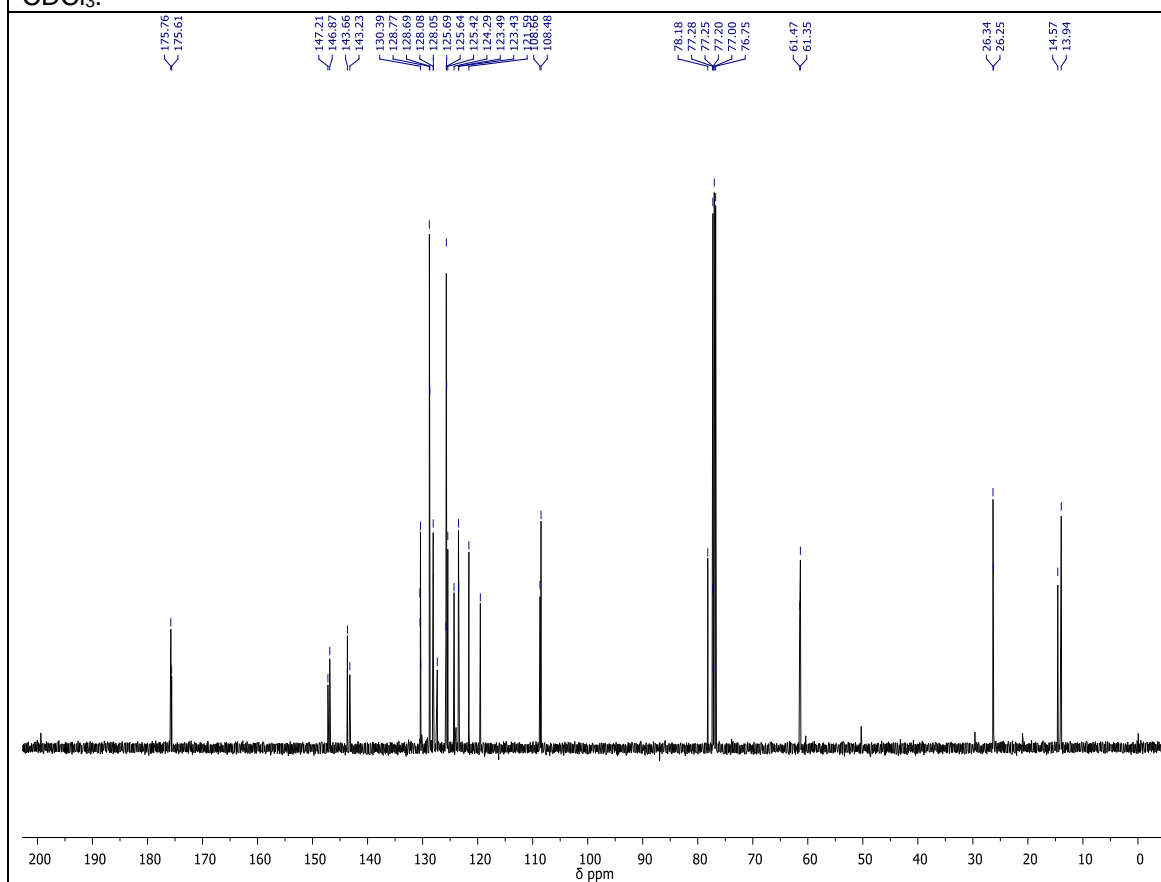


Figura 69. Espectro de RMN ¹³C do composto **16** (mistura de diastereoisômeros) a 100 MHz em CDCl₃.

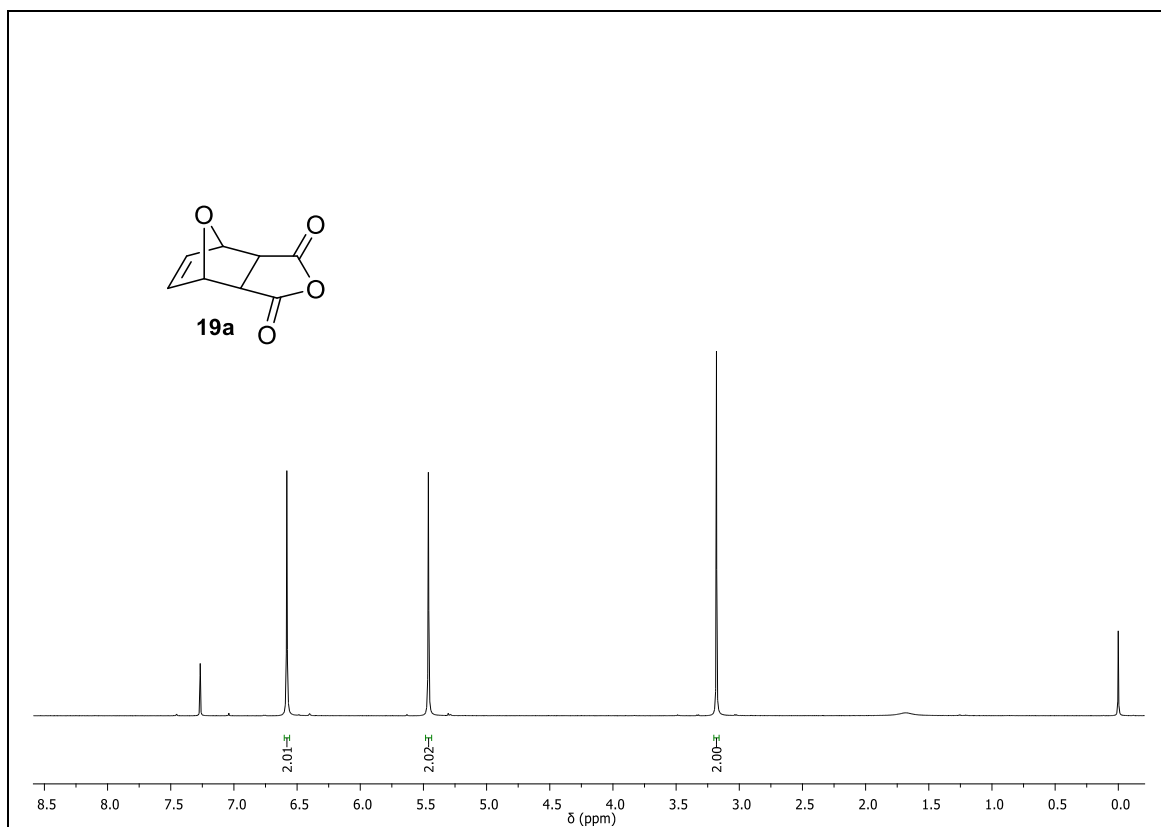


Figura 70. Espectro de RMN ¹H do composto **19** a 400 MHz em CDCl₃.

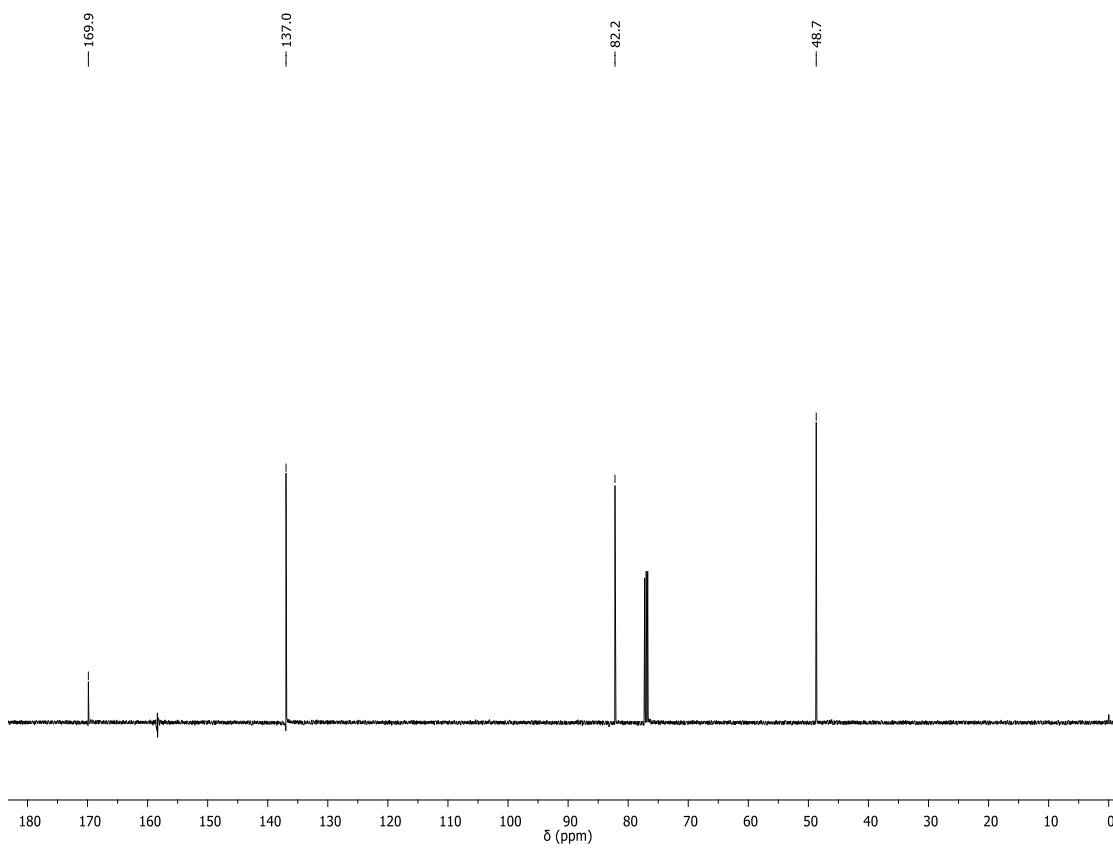


Figura 71. Espectro de RMN ¹³C do composto **19** a 100 MHz em CDCl₃.

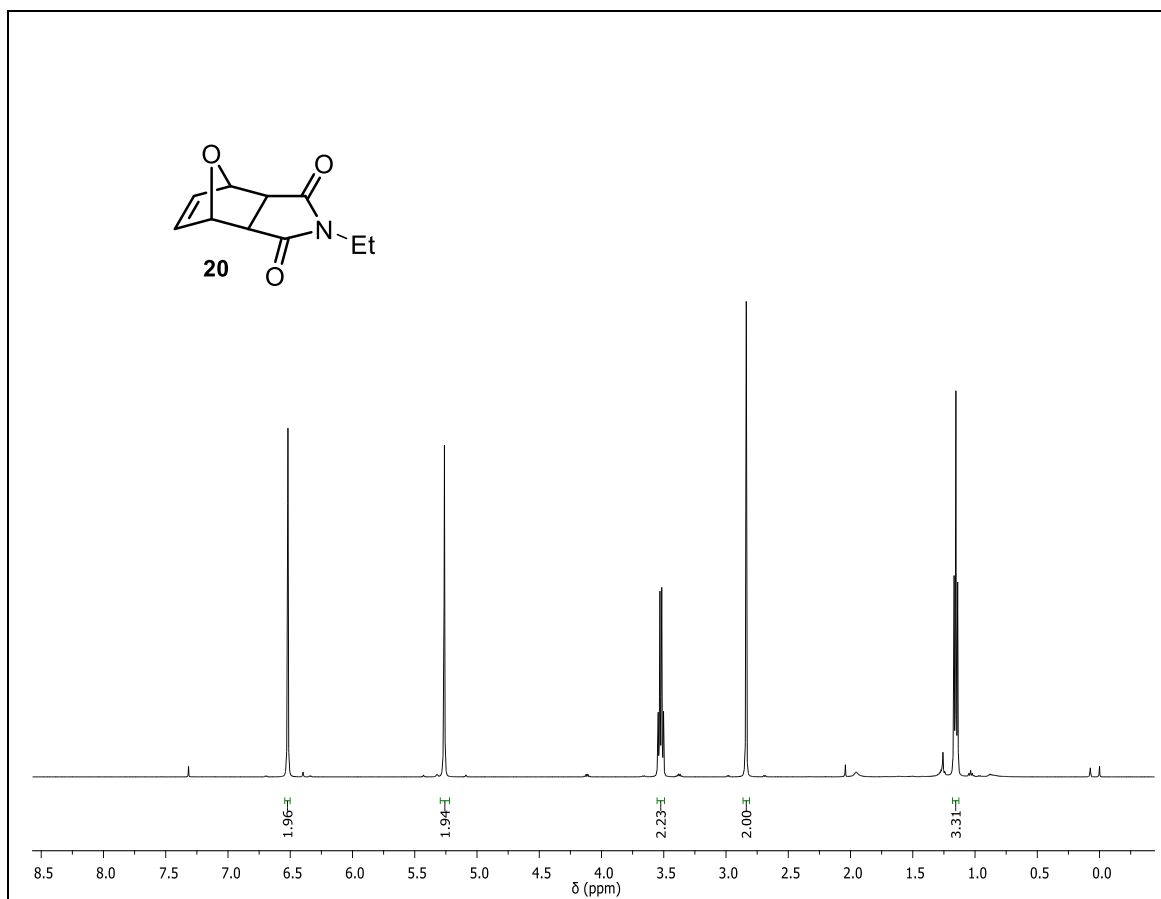


Figura 72. Espectro de RMN ¹H do composto **20** a 500 MHz em CDCl₃.

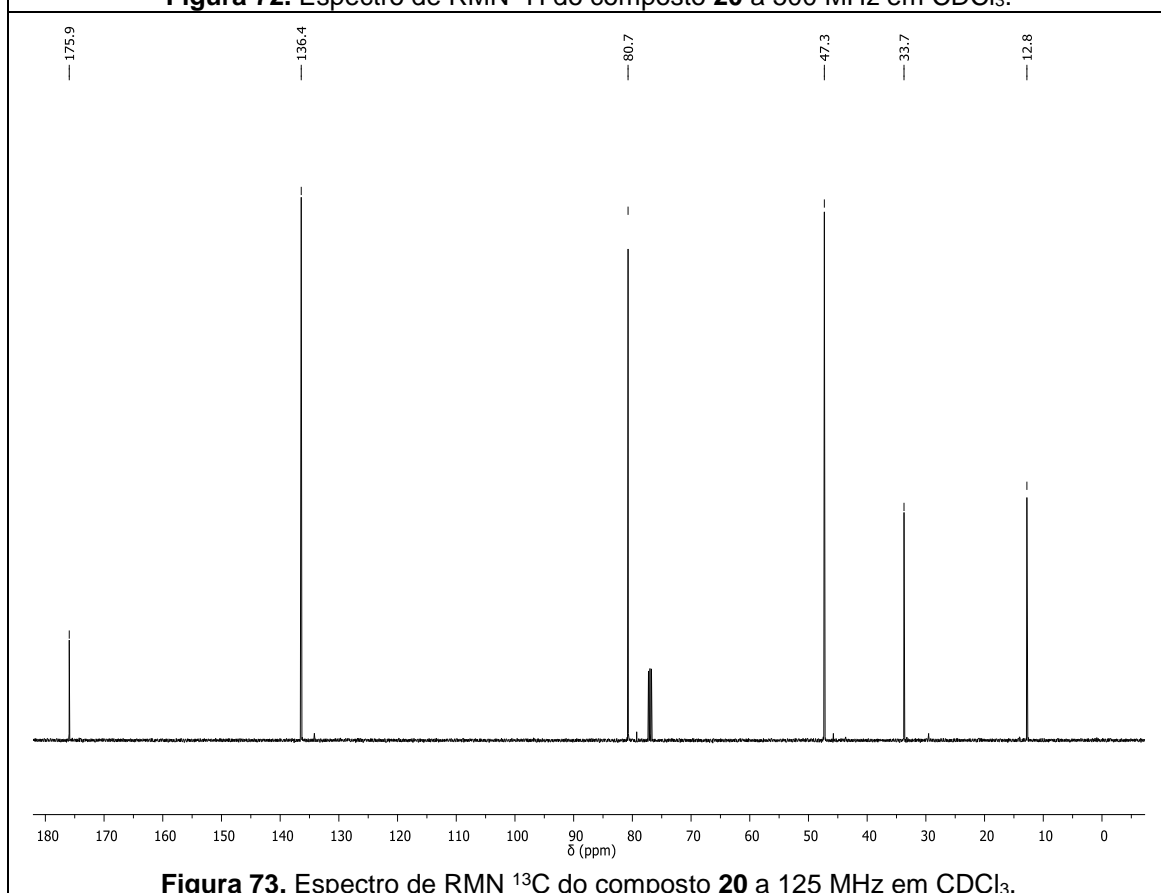


Figura 73. Espectro de RMN ¹³C do composto **20** a 125 MHz em CDCl₃.

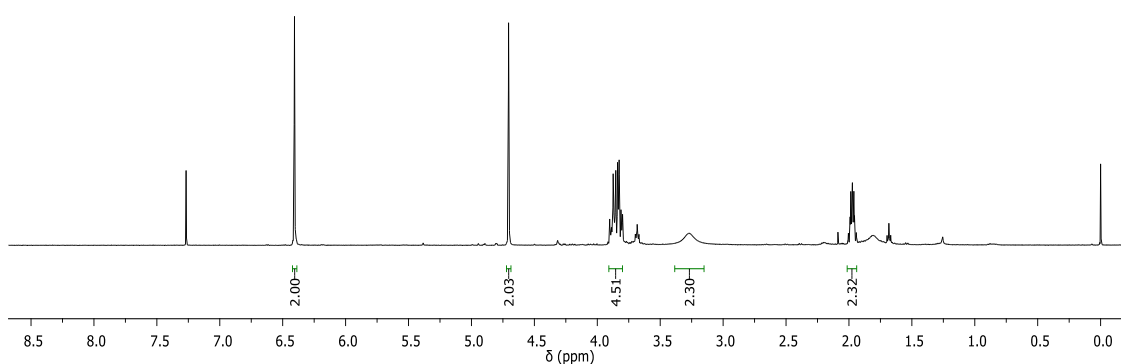
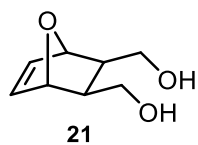


Figura 74. Espectro de RMN ^1H do composto **21** a 400 MHz em CDCl_3 .

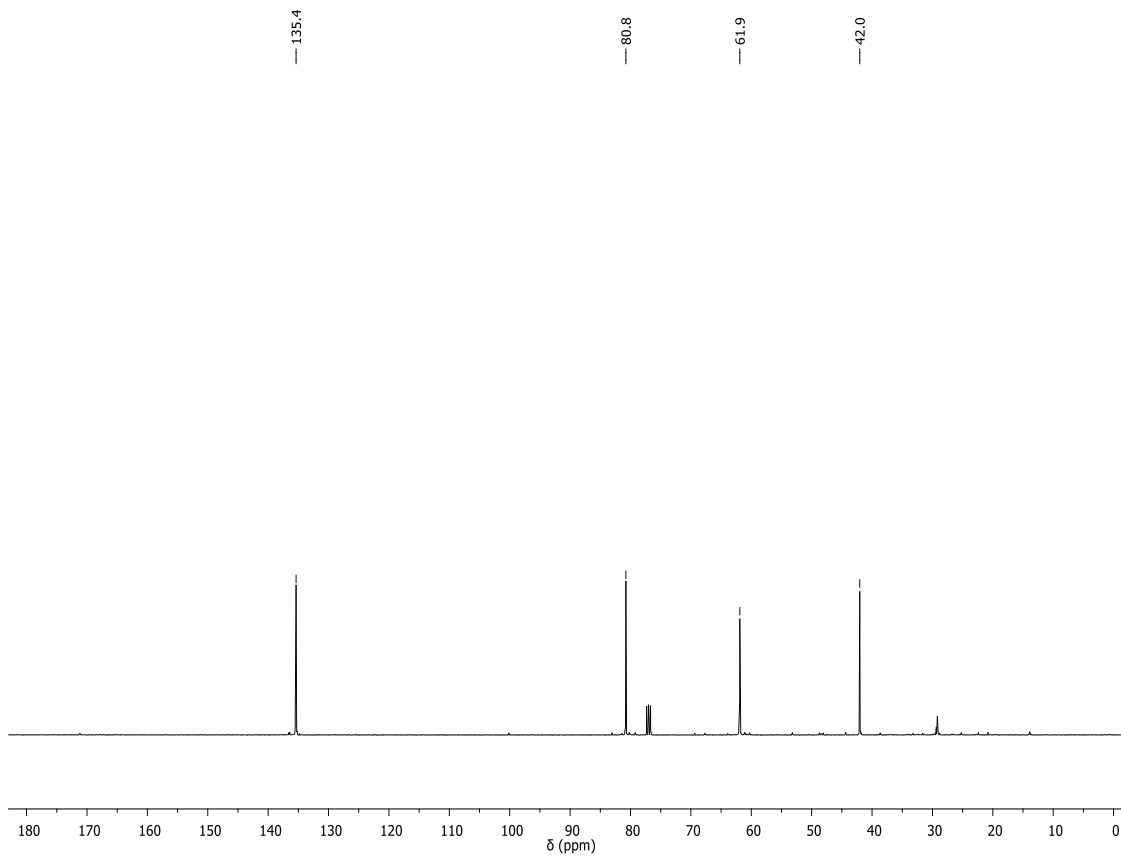


Figura 75. Espectro de RMN ^{13}C do composto **21** a 100 MHz em CDCl_3 .

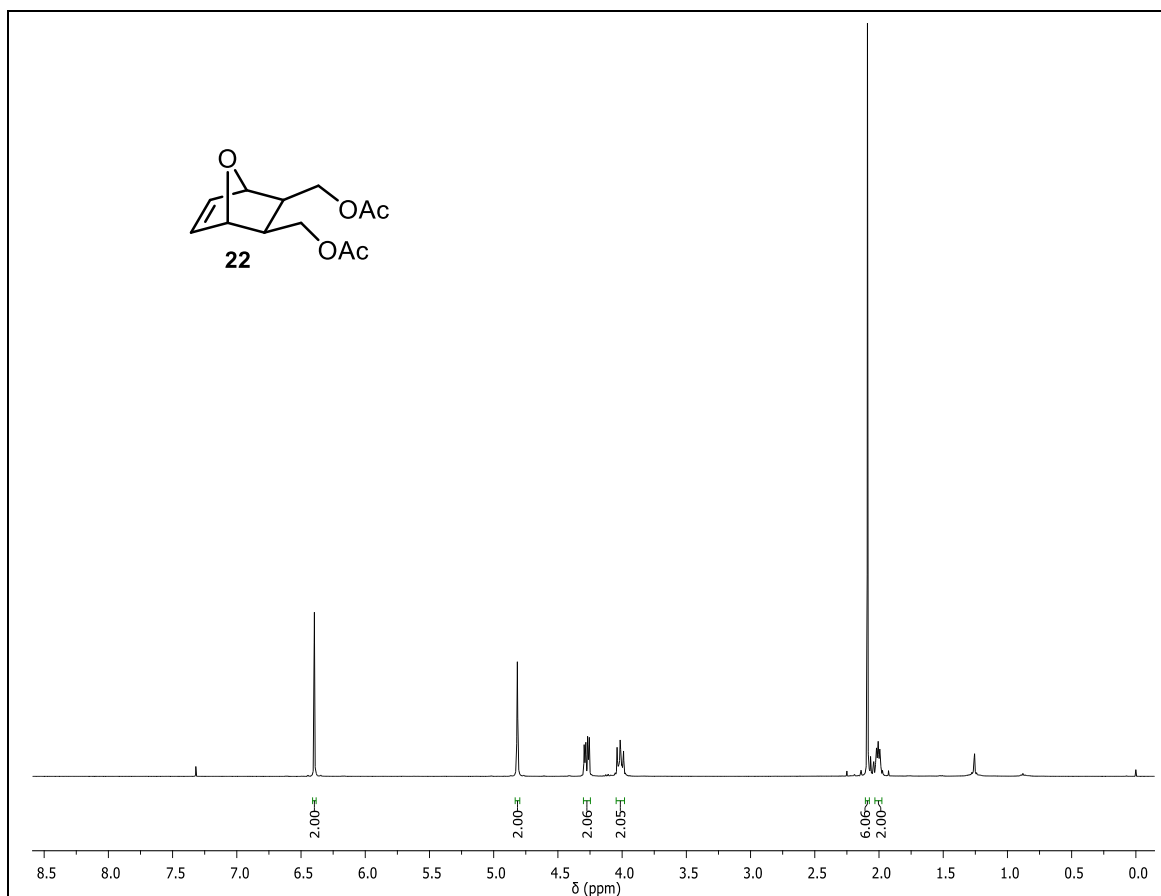


Figura 76. Espectro de RMN ^1H do composto **22** a 400 MHz em CDCl_3 .

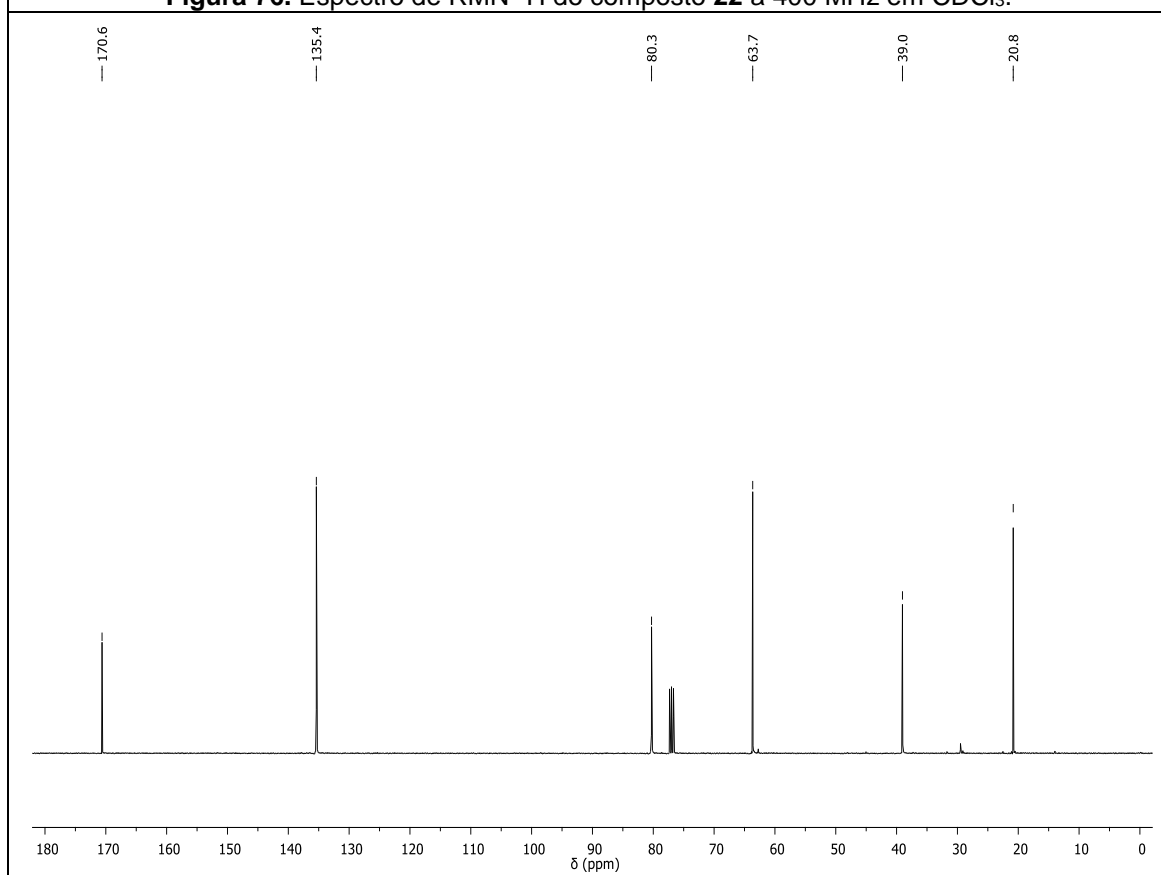


Figura 77. Espectro de RMN ^{13}C do composto **22** a 100 MHz em CDCl_3 .

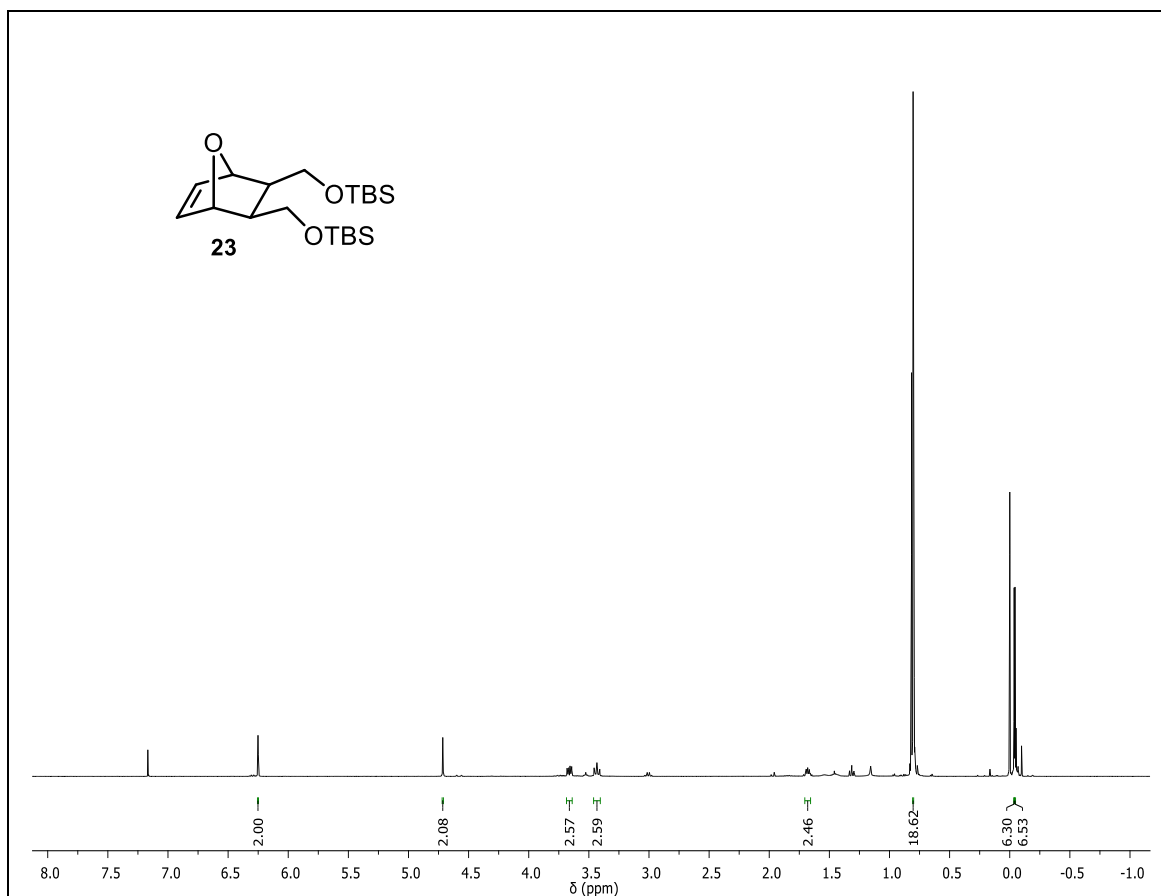


Figura 78. Espectro de RMN ¹H do composto **23** a 400 MHz em CDCl₃.

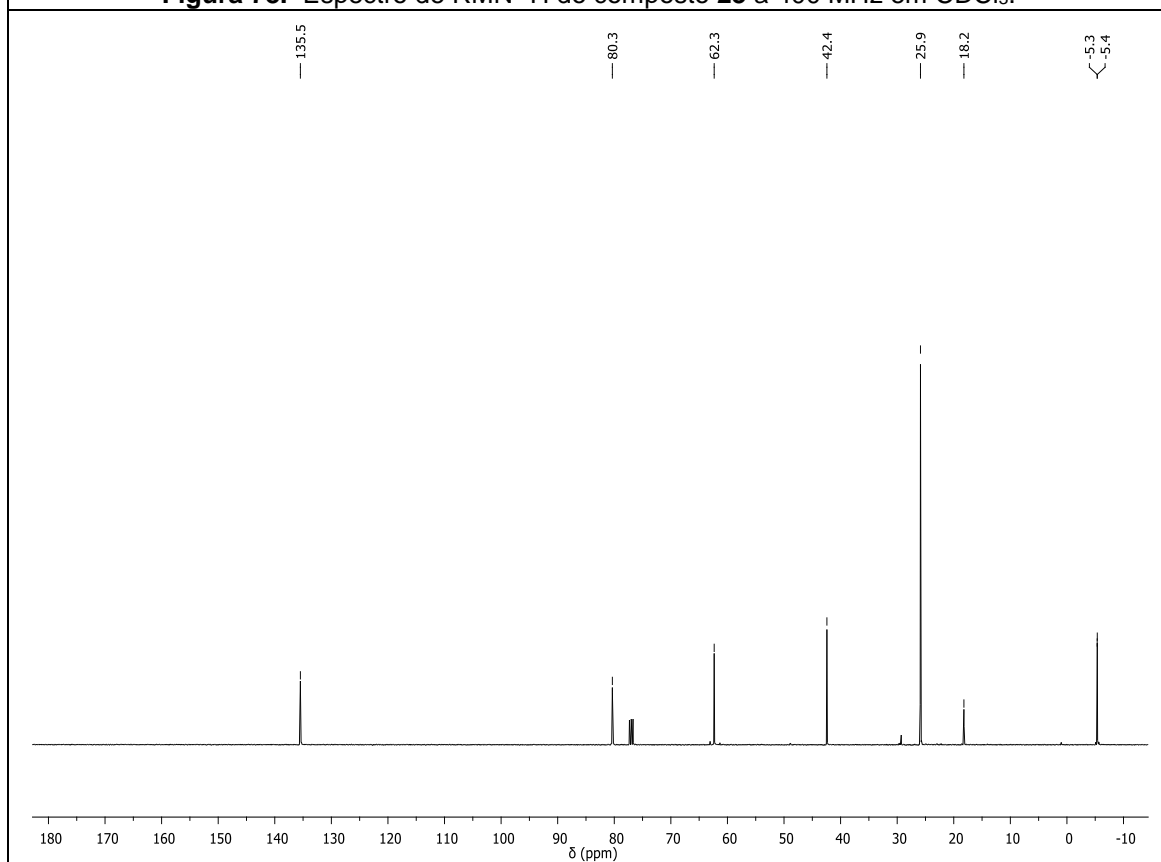


Figura 79. Espectro de RMN ¹³C do composto **23** a 100 MHz em CDCl₃.

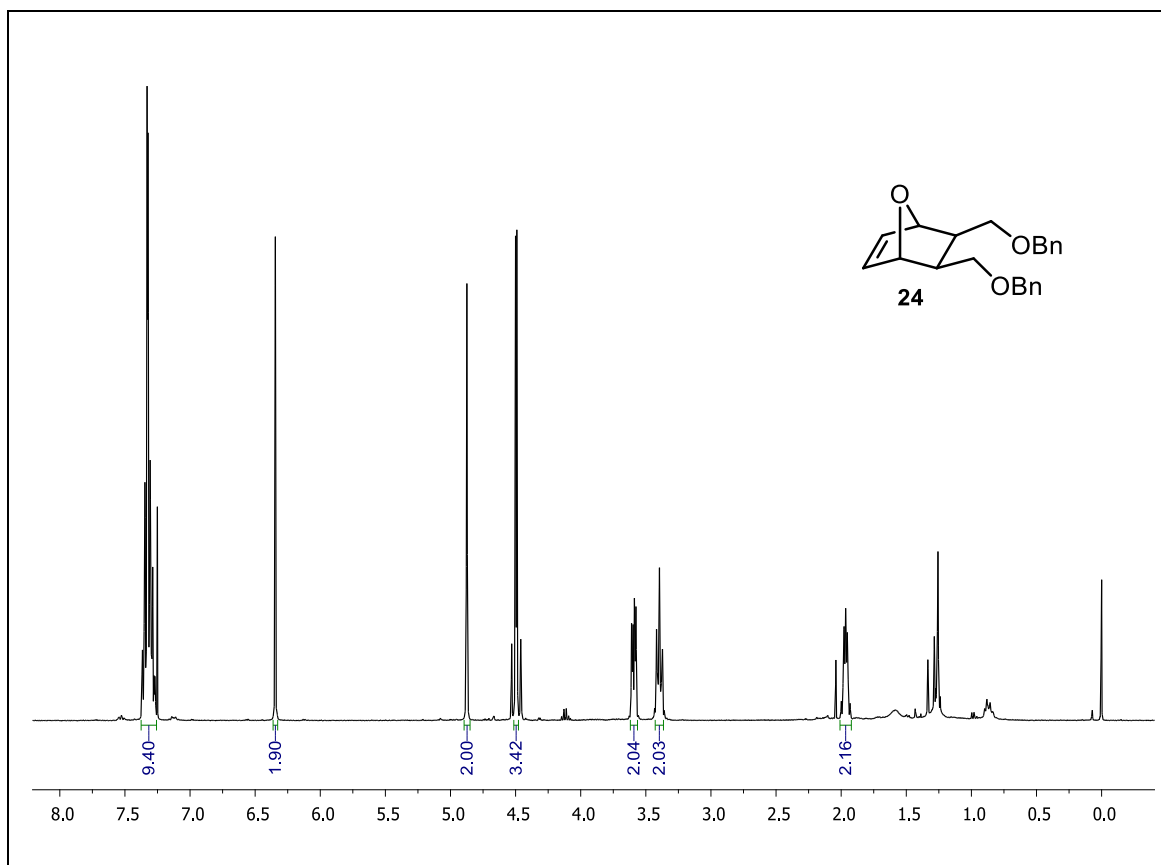


Figura 80. Espectro de RMN ^1H do composto **24** a 400 MHz em CDCl_3 .

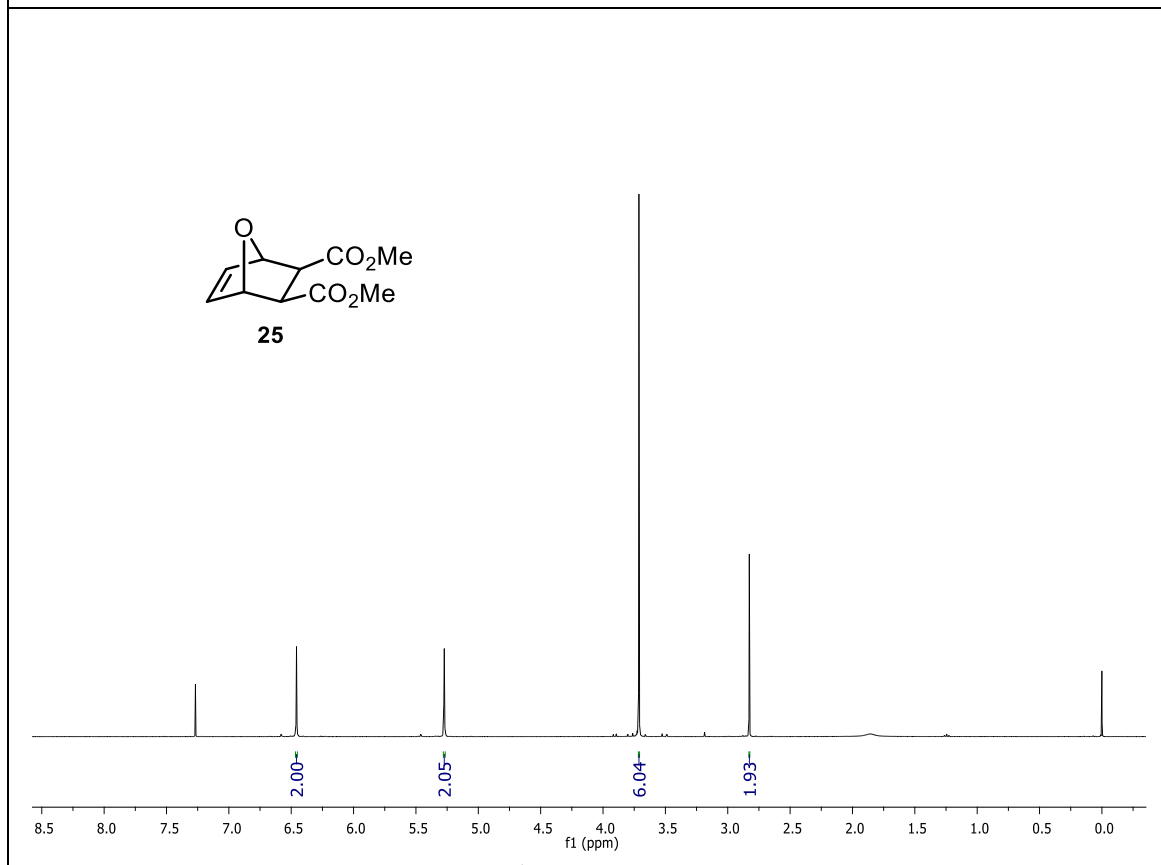
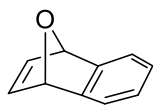


Figura 81. Espectro de RMN ^1H do composto **25** a 400 MHz em CDCl_3 .



26a

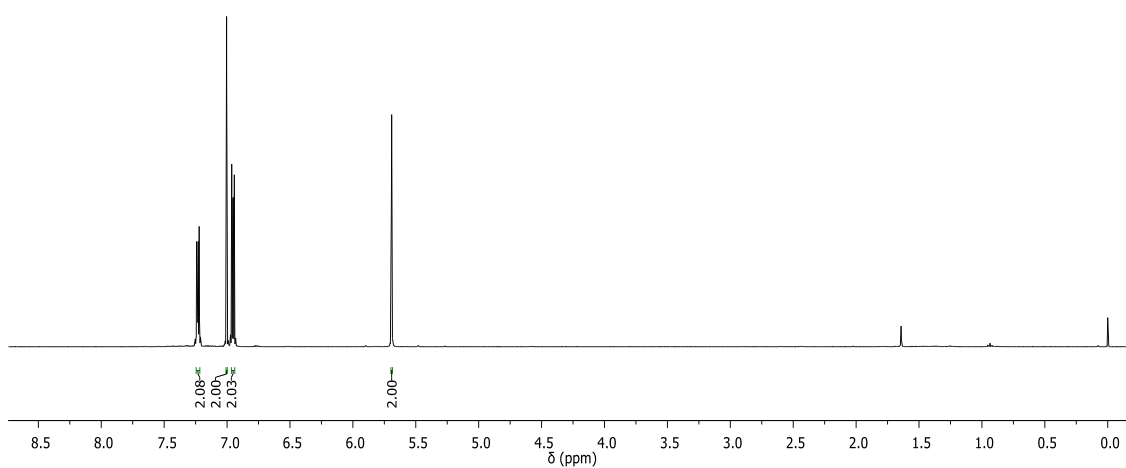


Figura 82. Espectro de RMN ¹H do composto **26a** a 500 MHz em CDCl₃.

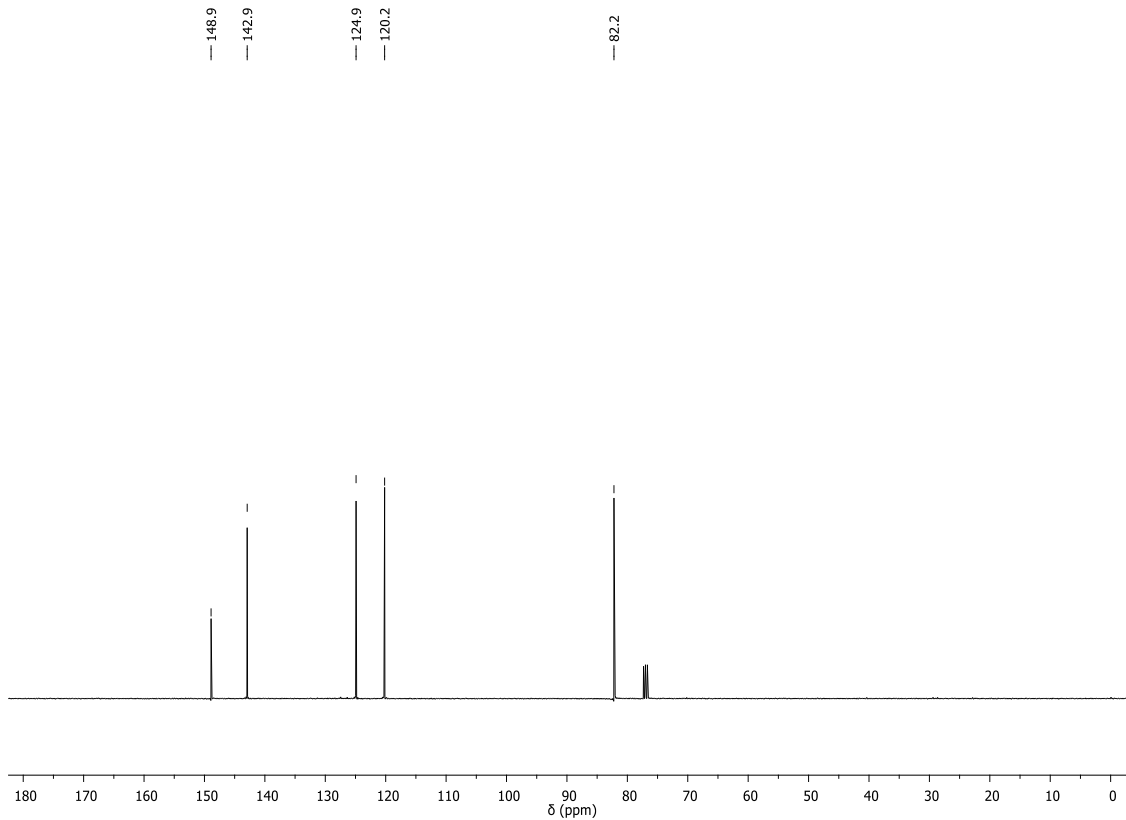
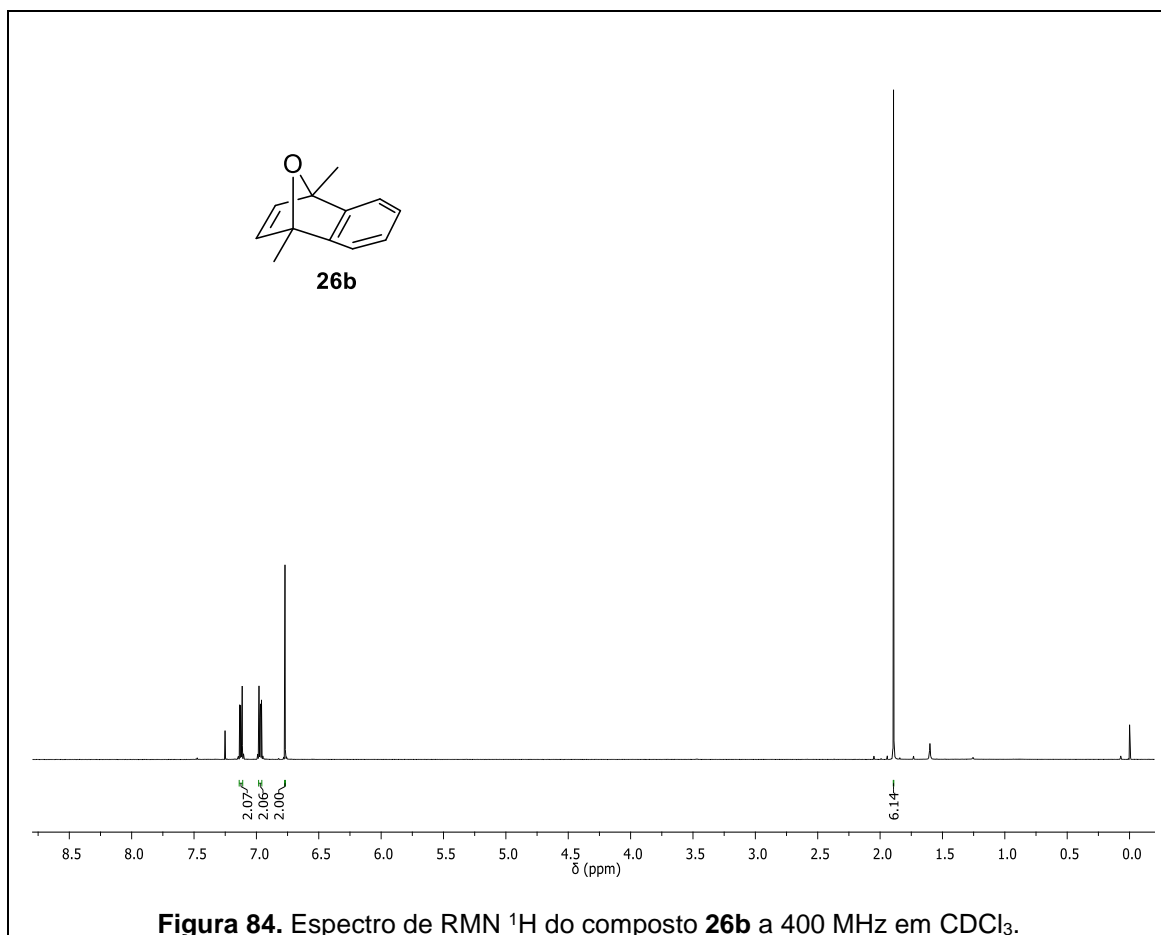


Figura 83. Espectro de RMN ¹³C do composto **26a** a 100 MHz em CDCl₃.



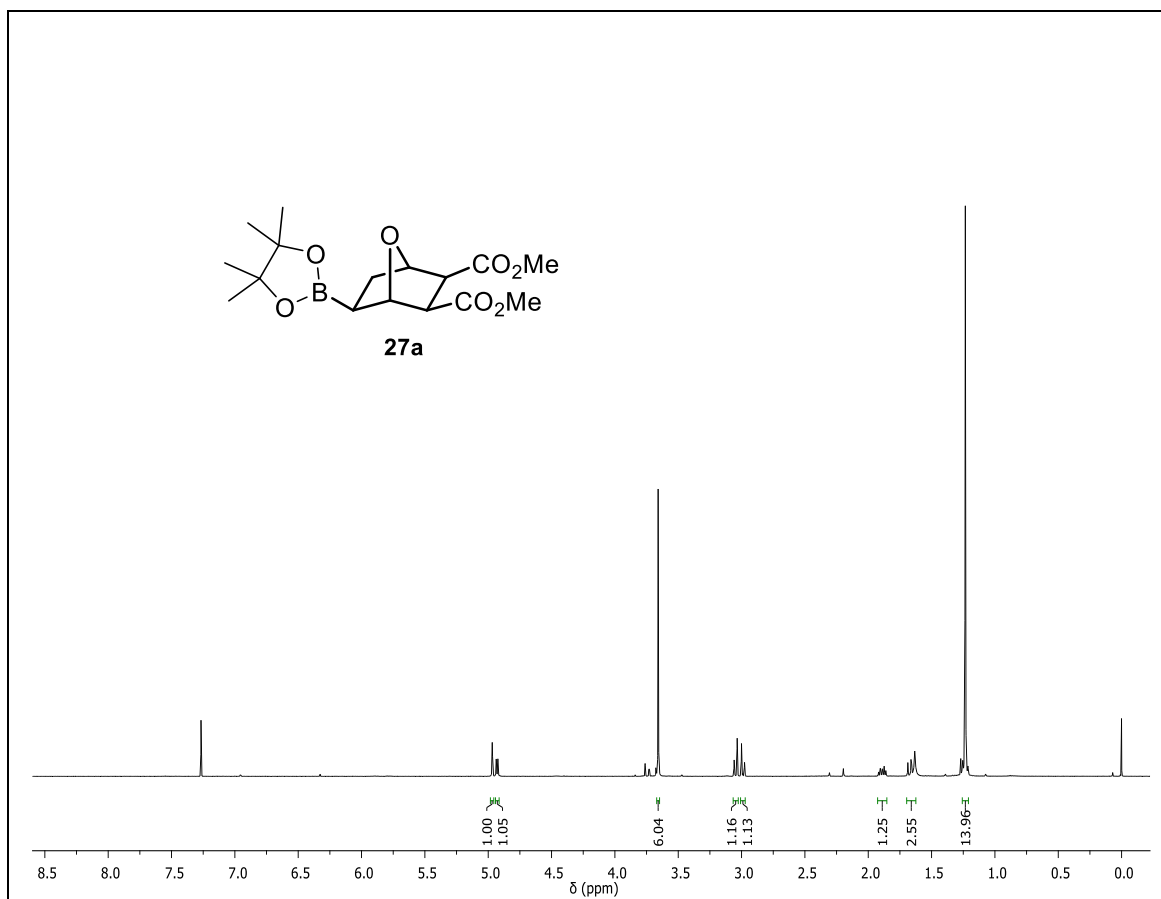


Figura 85. Espectro de RMN ^1H do composto **27a** a 400 MHz em CDCl_3 .

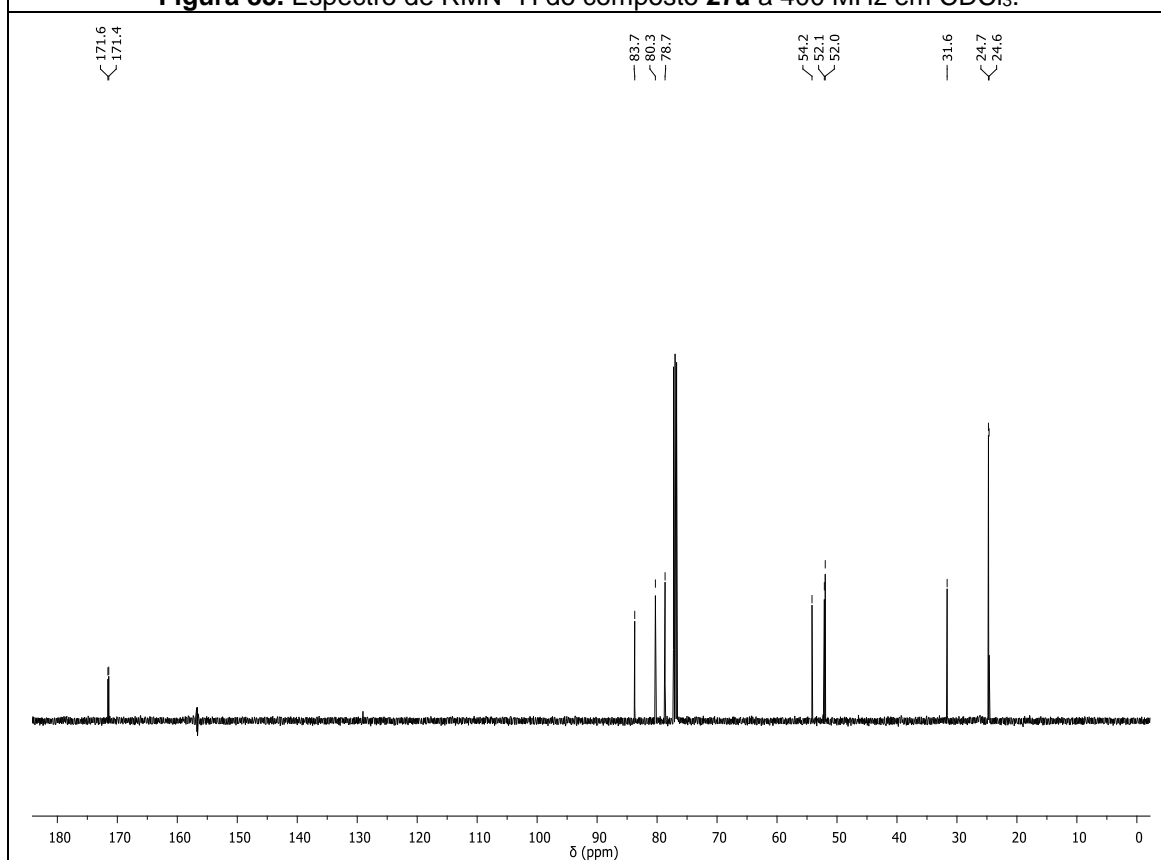


Figura 86. Espectro de RMN ^{13}C do composto **27a** a 100 MHz em CDCl_3 .

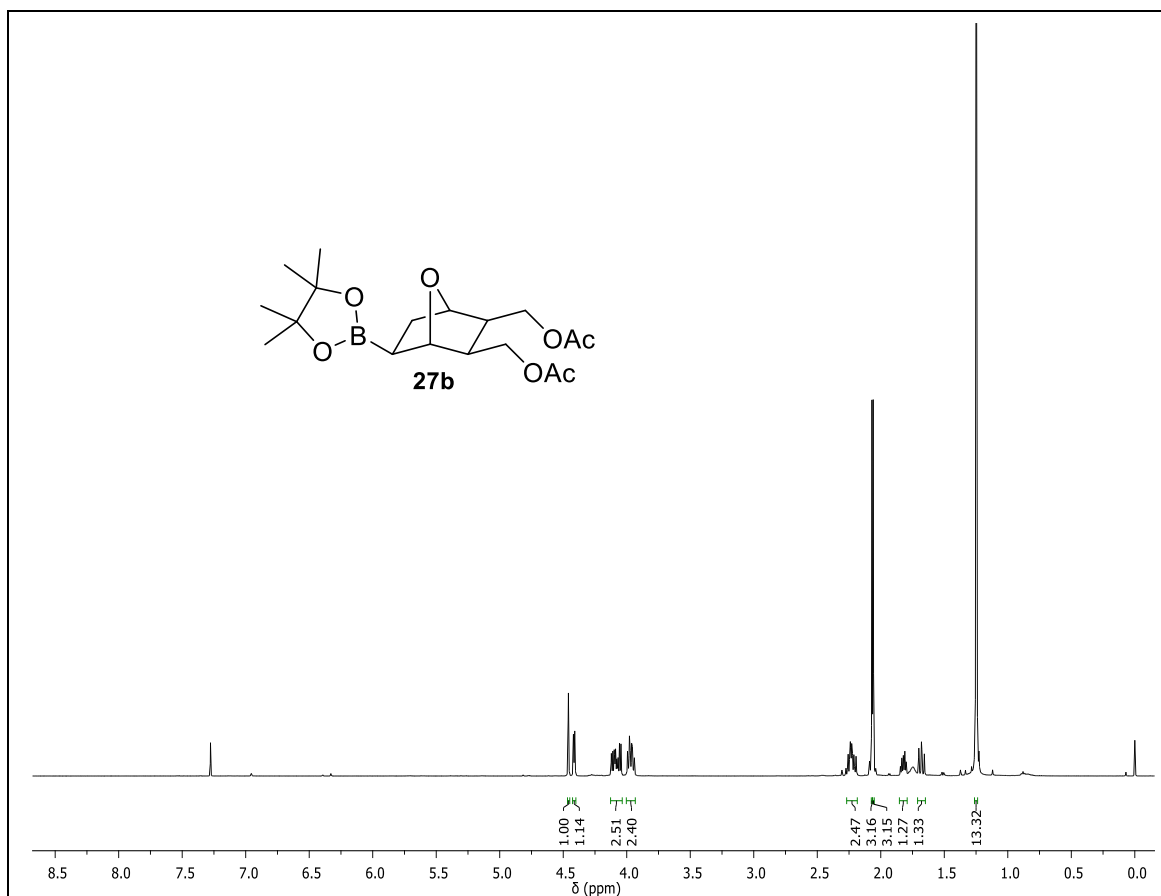


Figura 87. Espectro de RMN ^1H do composto **27b** a 400 MHz em CDCl_3 .

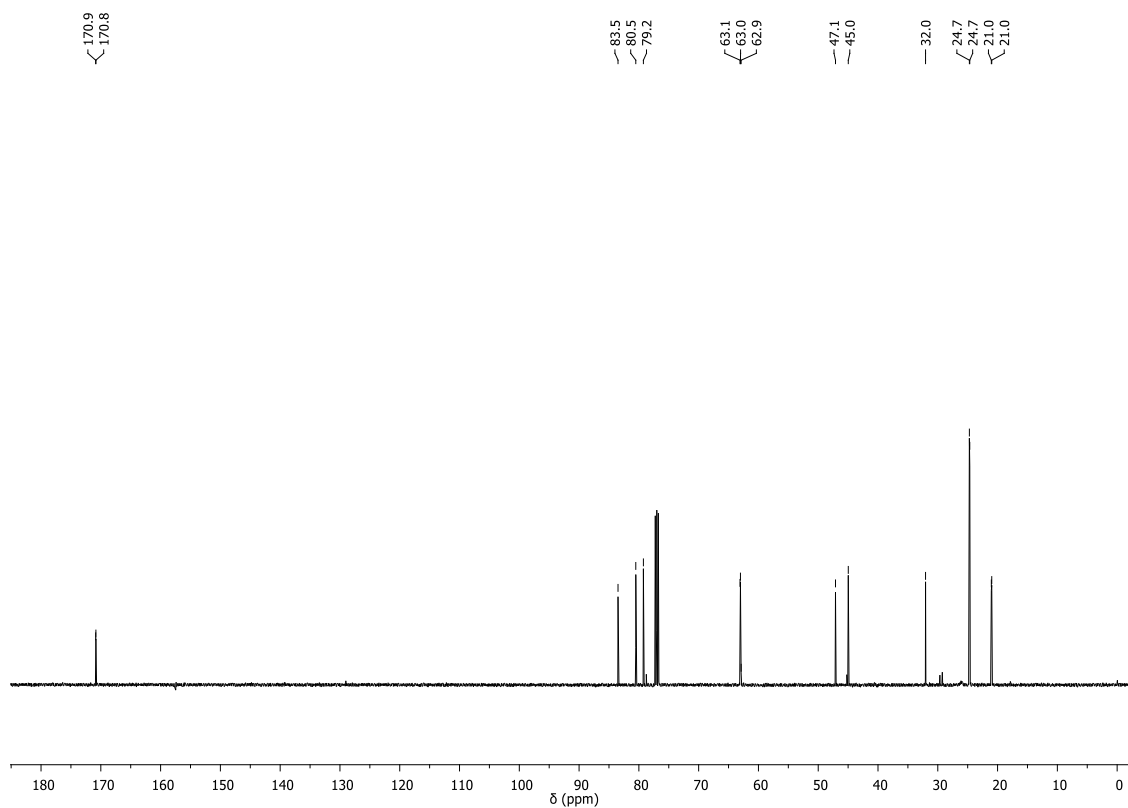


Figura 88. Espectro de RMN ^{13}C do composto **27b** a 100 MHz em CDCl_3 .

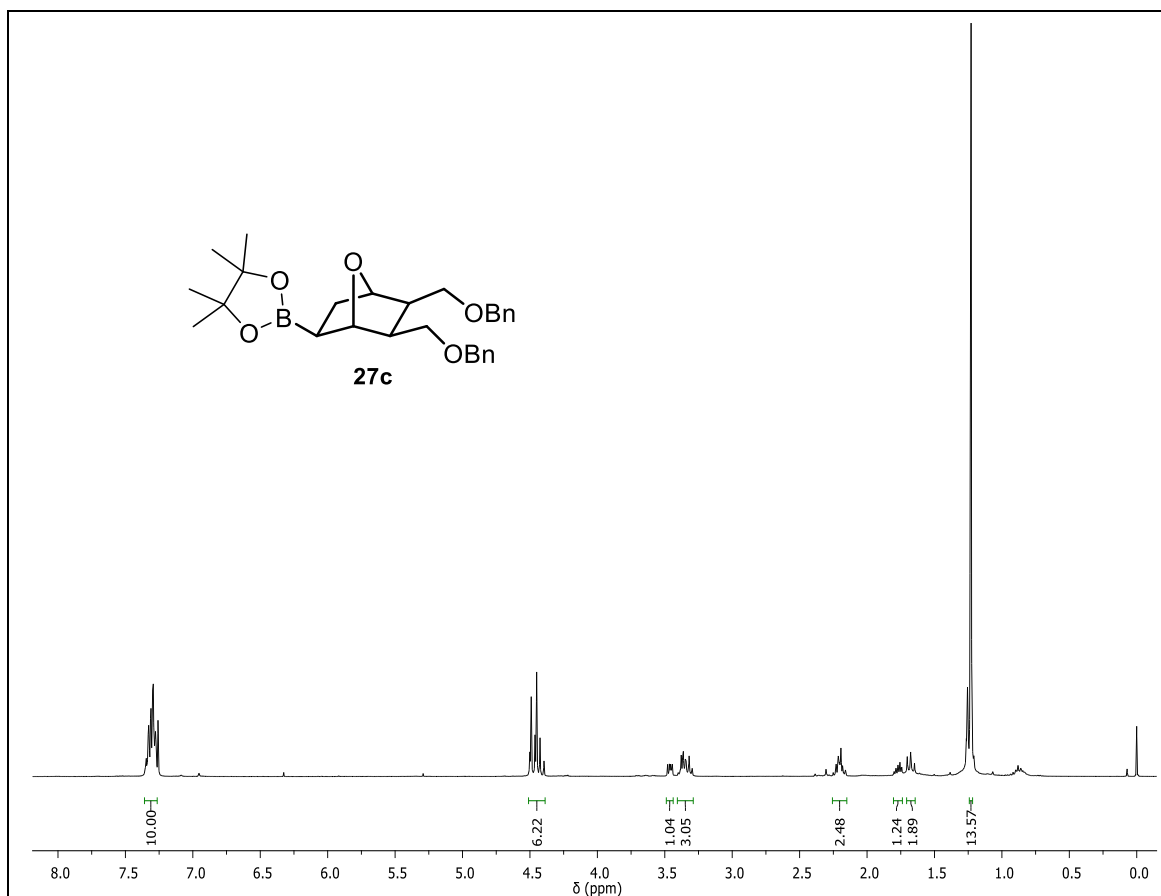


Figura 89. Espectro de RMN ^1H do composto **27c** a 400 MHz em CDCl_3 .

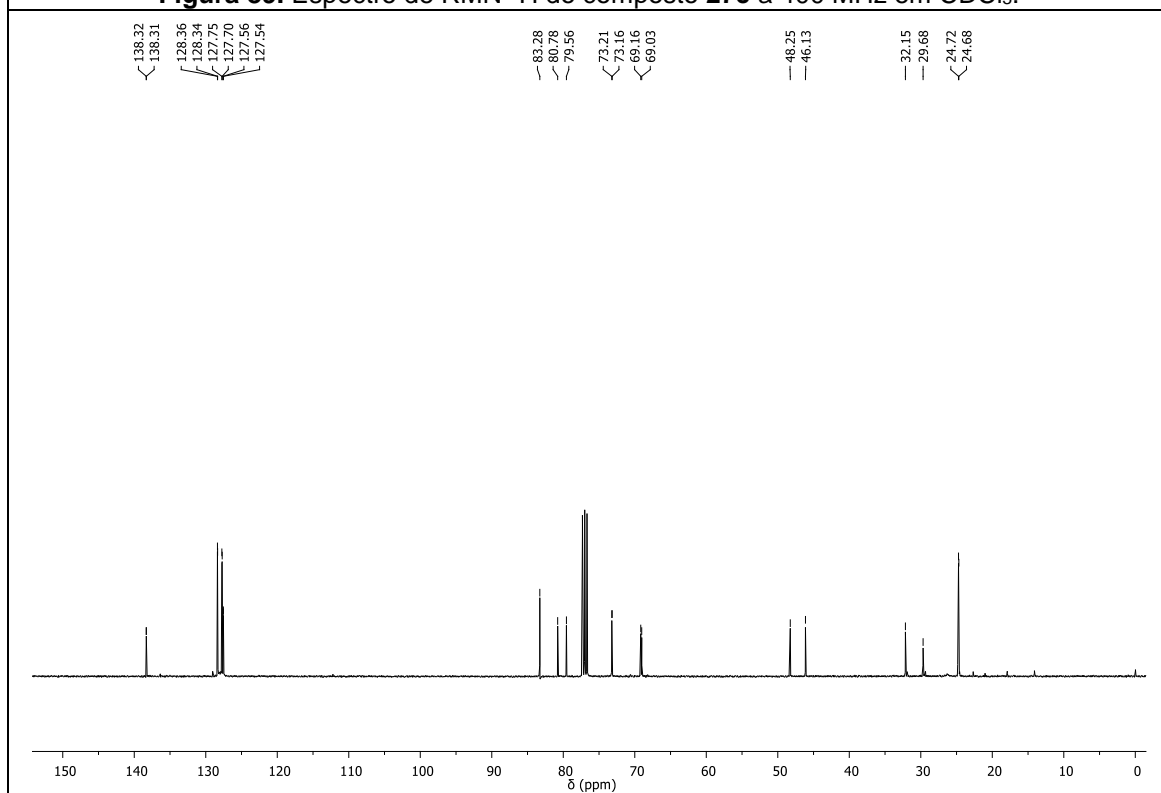


Figura 90. Espectro de RMN ^{13}C do composto **27c** a 100 MHz em CDCl_3 .

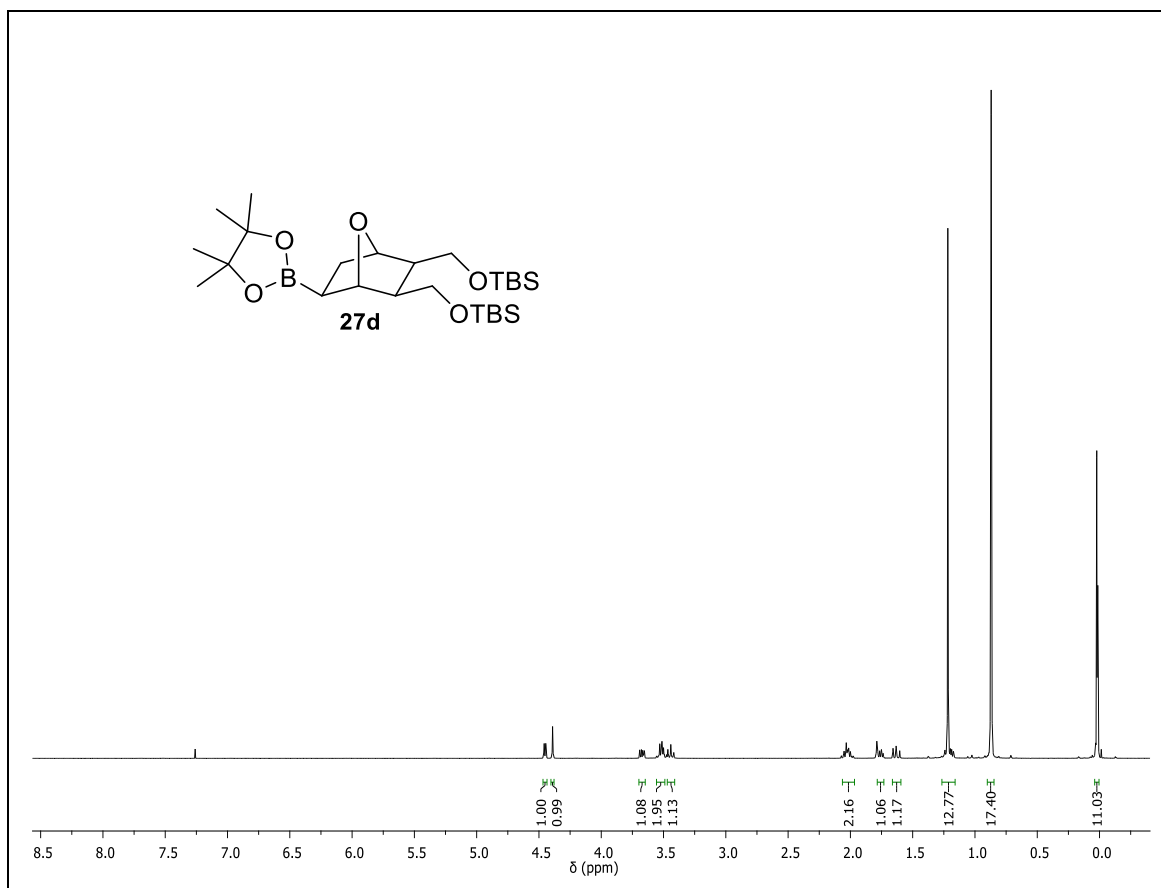


Figura 91. Espectro de RMN ¹H do composto **27d** a 400 MHz em CDCl₃.

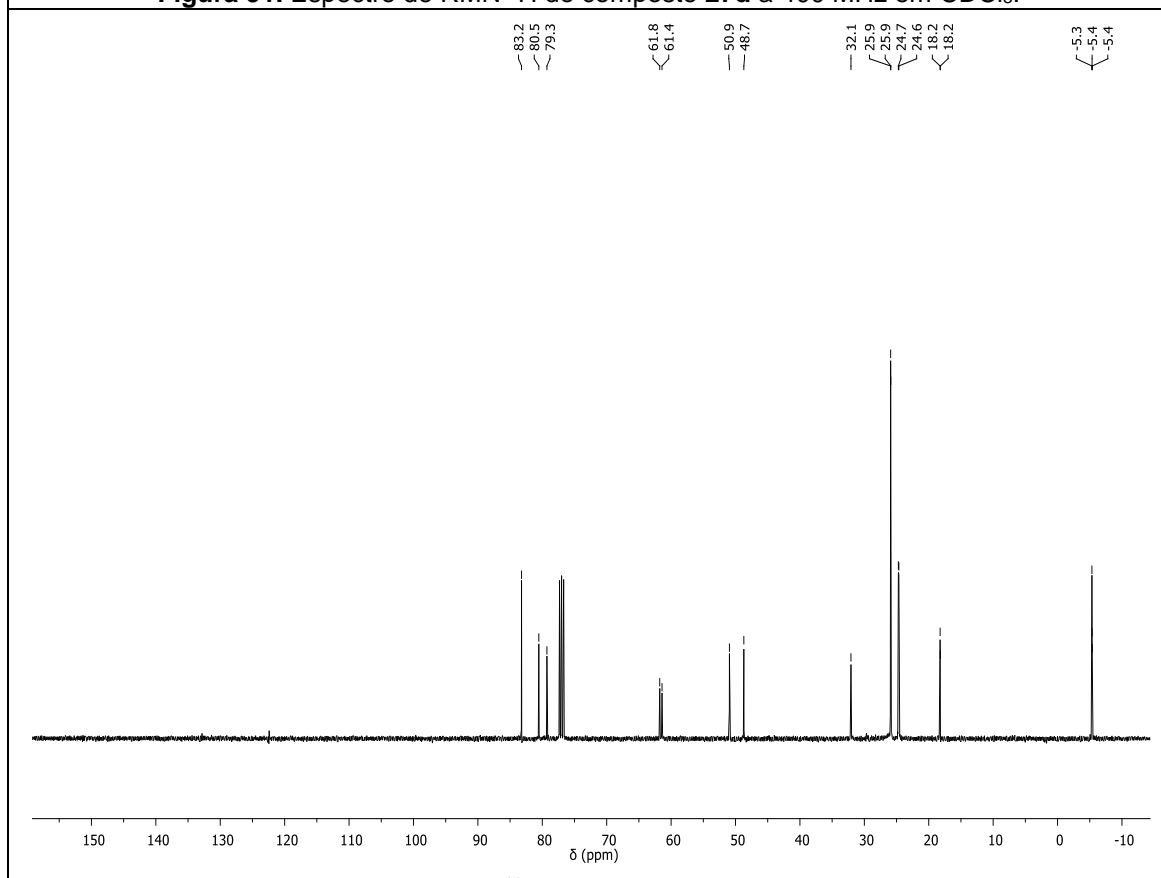


Figura 92. Espectro de RMN ¹³C do composto **27d** a 100 MHz em CDCl₃.

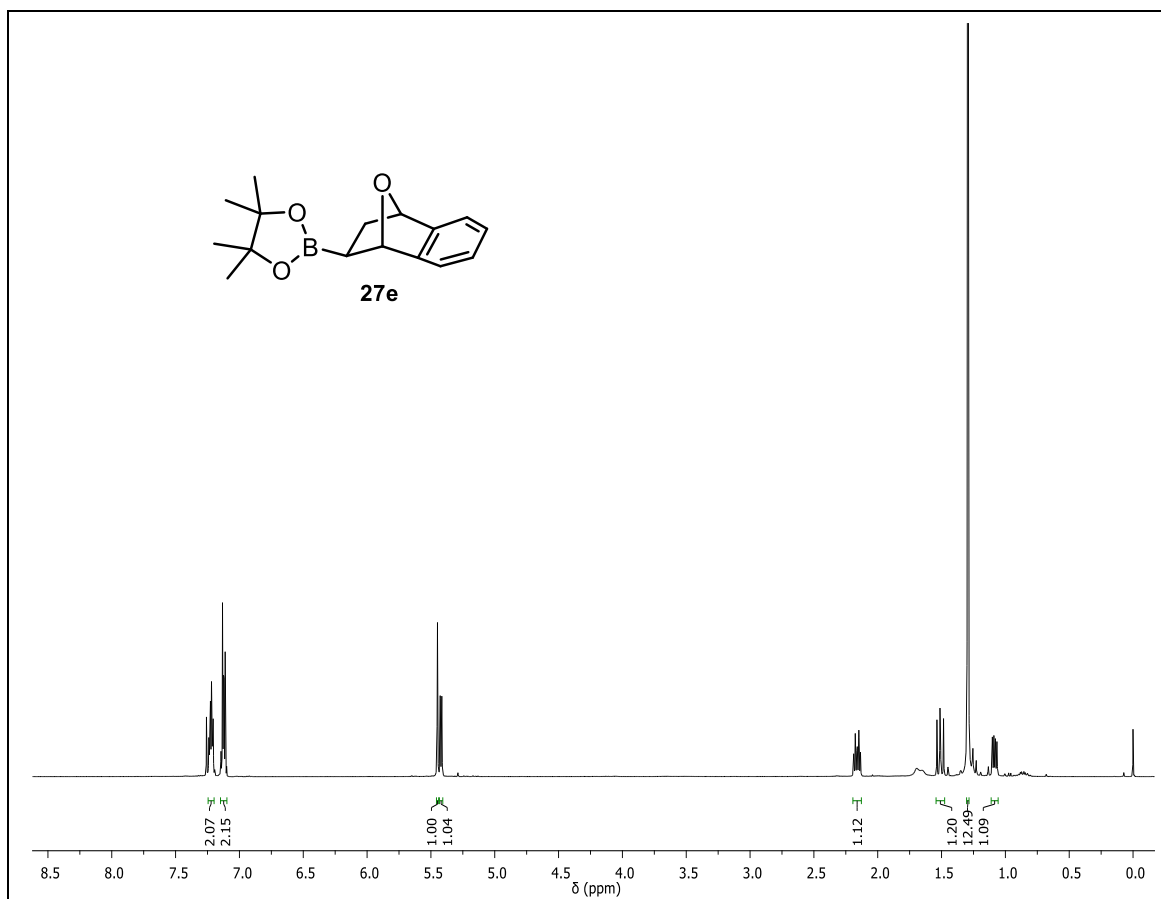


Figura 93. Espectro de RMN ¹H do composto **27e** a 400 MHz em CDCl₃.

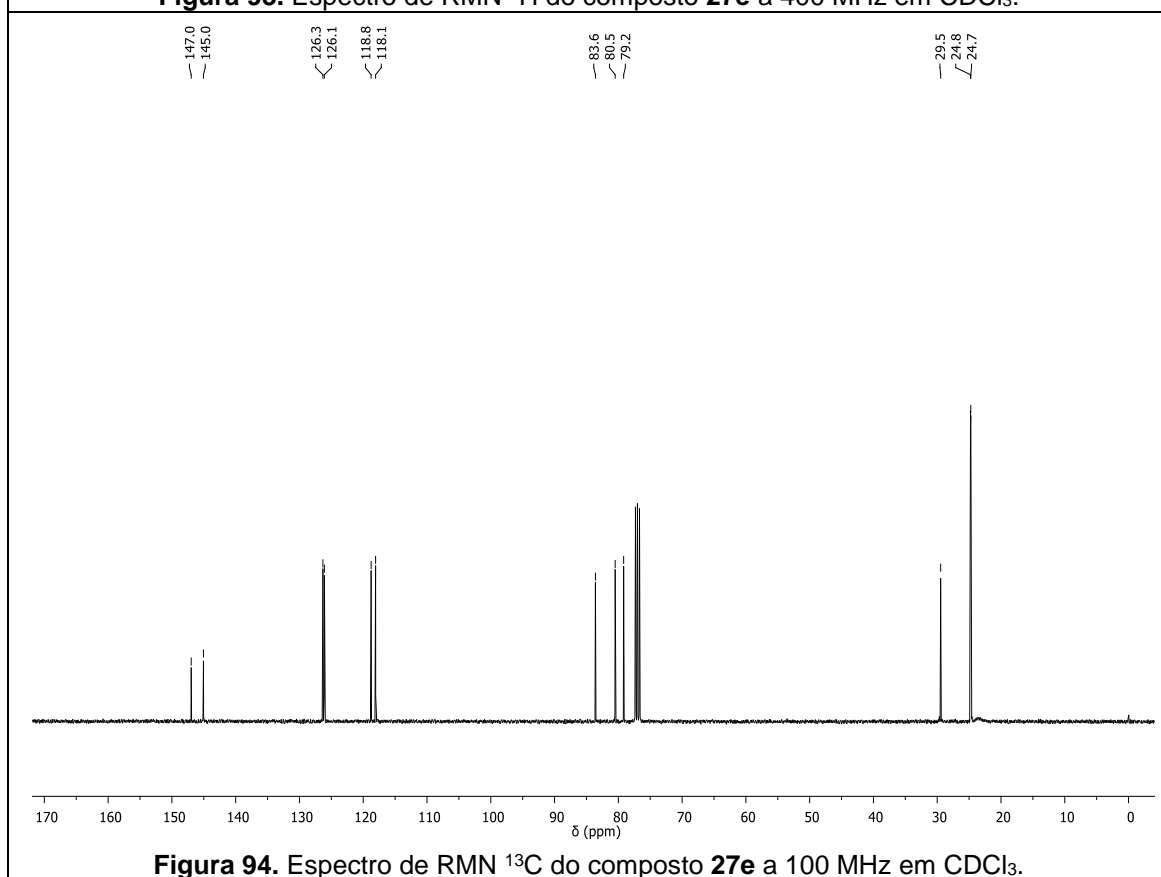


Figura 94. Espectro de RMN ¹³C do composto **27e** a 100 MHz em CDCl₃.

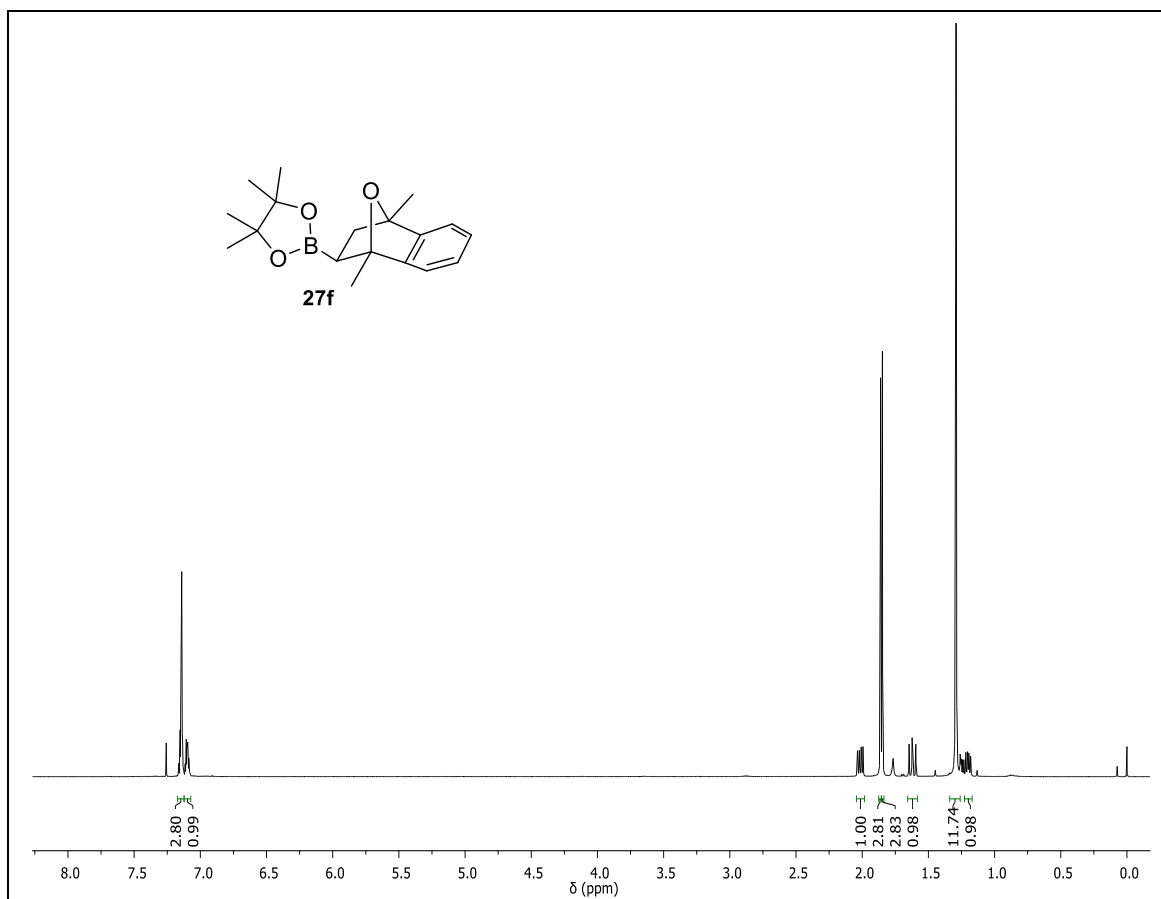


Figura 95. Espectro de RMN ¹H do composto **27f** a 400 MHz em CDCl₃.

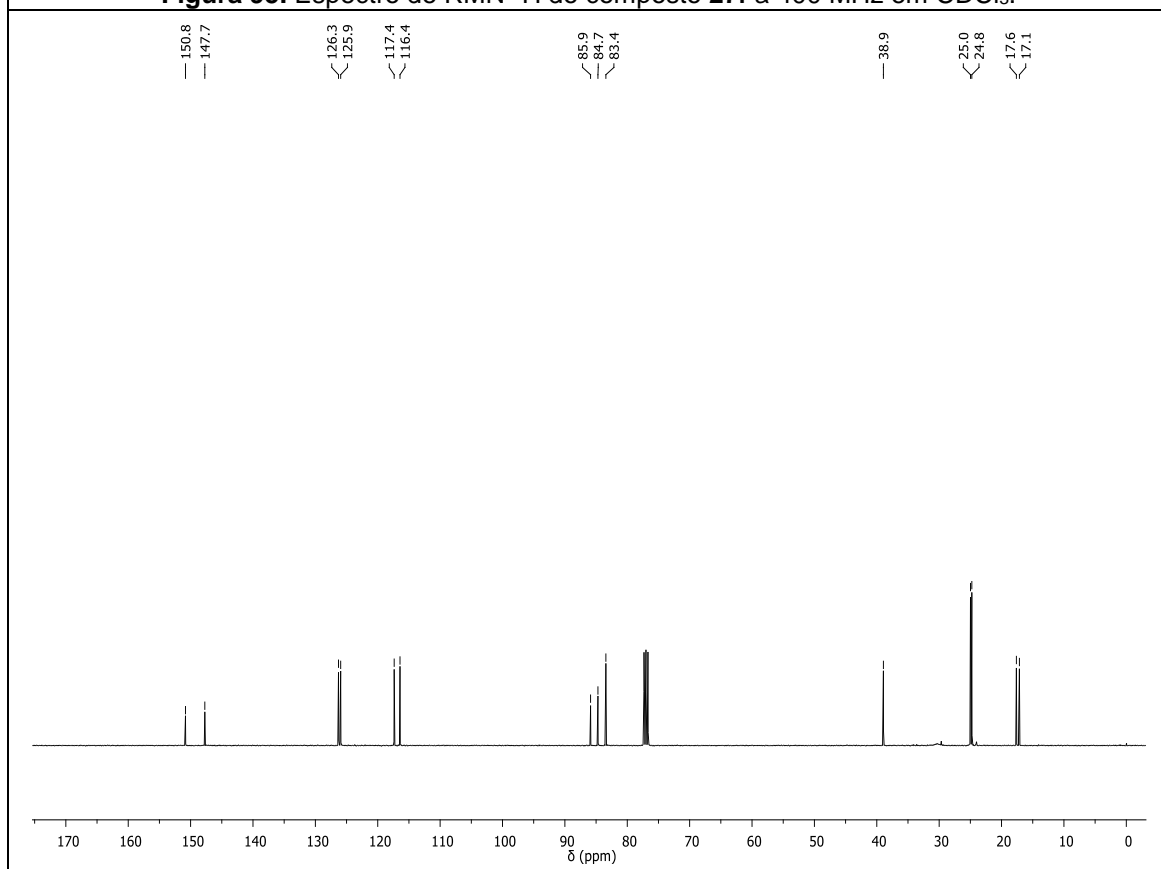


Figura 96. Espectro de RMN ¹³C do composto **27f** a 100 MHz em CDCl₃.

